

Causas y factores de riesgo de fracaso tardío de los trasplantes renales: experiencia del Hospital de Clínicas 2000-2017

Causes and risk factors for late kidney graft failure, a single centre experience in Uruguay

Emilia Altamirano¹, Fiorella Correa¹, Lucía Lamberti¹, Agustina Montandon¹, Antonella Tavani¹, Rocio Ubilla¹, Mariela Garau⁵, Rossana Astesiano⁴, José Santiago⁴, Oscar Noboa⁴, Gabriela Lopez⁴, Marcelo Nin², Mariana Seija^{2,3}

RESUMEN

El fracaso tardío del trasplante renal continúa siendo un importante problema, siendo el rechazo la principal causa. El objetivo de este trabajo fue analizar las causas de fracaso tardío luego del primer mes de los trasplantes y sus factores de riesgo.

Métodos: estudio observacional, analítico de cohorte retrospectivo. Se incluyeron 248 pacientes con trasplante renal realizados en el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas entre el 1º 1/2/2000 y 30/4/ 2017. Se dividieron en 2 grupos para el análisis: pacientes con trasplante con fracaso tardío (n=63) y pacientes con trasplante renal activo funcionando (n=185).

Resultados: La supervivencia de los injertos censurada por muerte fue de 80% a los 5 años. La causa más frecuente de fracaso fue el rechazo (68%). La forma histológica más frecuente fue el rechazo mediado por anticuerpos en forma aislada o mixto (71%). Los pacientes con fracaso tardío presentaron mayor porcentaje de no adherencia al tratamiento (46% vs 17%) y mayor proporción de determinaciones de Tacrolimus en sangre <5ng/dl en los primeros tres años del TR. En el análisis multivariado, se identificaron como principales factores de riesgo para el fracaso del injerto: la no adherencia al tratamiento, el donante criterio expandido y el rechazo tardío (OR: 4,3/5,3/2,457, respectivamente).

Conclusiones: el rechazo mediado por anticuerpos fue la causa más frecuente de fracaso tardío y los principales factores de riesgo fueron la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, el donante criterio expandido y los episodios de rechazo luego del mes 3.

Palabras clave: Trasplante renal. Fracaso tardío injerto. Adherencia al tratamiento. Rechazo.

ABSTRACT

Late kidney graft failure remains as an important health problem. Antibody mediated rejection is the main cause. The objective of this work was to analyze the causes and risk factors of late kidney graft failure.

Methods: An observational, analytical retrospective cohort study was conducted. There were included 248 renal transplants performed in the Transplant Centre of Hospital de Clínicas between January 1st, 2000 and April 30th, 2017. Two groups were considered for the analysis: patients with Late kidney graft failure (n = 63) and patients with functioning kidney graft (n = 185).

Results: Death-censored graft survival was 80% at 5 years. The main cause of graft failure was rejection in 68% of patients. Antibody mediated rejection alone or in combination with cellular rejection was the most common histological phenotype (71%). Non-adherence to treatment was higher in Late kidney graft failure group (46% vs 17%). Tacrolimus trough levels below 5 ng /ml were more frequent in Late kidney graft failure group.

In the multivariate analysis, the main risk factors for graft failure were: non-adherence to treatment, expanded criteria donor and late rejection (OR: 4.3 / 5.3 / 2.457, respectively).

Conclusion: antibody mediated rejection was the main cause of late kidney graft failure. Risk factors for kidney allograft failure identified were late rejection, non-adherence to treatment and expanded criteria donor.

Keywords: Kidney transplant. Late graft-failure. Adherence to treatment. Rejection.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es el tratamiento que ofrece a los pacientes con enfermedad renal crónica extrema la mejor supervivencia, menor incidencia de enfermedad cardiovascular y mejor calidad de vida⁽¹⁾. Si bien en la década del 2000 se logró una disminución de pérdidas de los injertos en el primer año que alcanza actualmente una supervivencia mayor al 90%. La pérdida luego del primer año y alejada continúa siendo un problema incambiado en los últimos años⁽²⁾.

Los principales eventos que influyen en el fracaso tardío del injerto que han sido estudiados son los episodios de rechazo, la nefropatía BK virus, las recidivas de la glomerulopatía y la toxicidad por inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) entre otros⁽²⁾. Además se describen factores aceleradores del fracaso, como la hipertensión arterial, la obesidad y el descontrol glicémico. La teoría más aceptada es que la principal causa de fracaso la constituye el rechazo crónico asociado a la no adherencia a la medicación inmunosupresora⁽²⁾.

No hay datos en el Uruguay, de las causas de la pérdida de los injertos renales. Por tanto, el objetivo general fue analizar las causas de fracaso de los injertos renales y sus principales factores de riesgo.

METODOLOGÍA

Estudio observacional analítico de cohorte

¹ Estudiante de Medicina. Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

² Docente supervisor. Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

³ Docente supervisor Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

⁴ Colaborador Centro de Nefrología Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

⁵ Colaborador Métodos Cuantitativos Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*Contacto: Mariana Seija. Email: mariana.seija@gmail.com

retrospectivo. Se incluyó a todos los pacientes que recibieron trasplante renal entre el 1/1/2000 y 30/4/2017 en el Centro de trasplante del Hospital de Clínicas, mayores de 18 años que hayan firmado consentimiento informado. Se excluyeron todos los pacientes con trasplante reno-pancreático y reno-hepático, muerte con injerto funcionando y falla en el primer mes de causa quirúrgica. La información clínica fue recabada de los registros médicos.

Definición de variables:

Fracaso tardío del injerto renal como segundo trasplante o falla de función que requiere diálisis crónica luego del primer mes.

Donante criterio expandido: donante mayor de 60 años o mayor de 50 años con dos de los siguientes criterios: creatinina mayor a 1,5 mg/dL, historia de HTA, muerte por ACV⁽³⁾. Insuficiencia Renal de inicio RI: Al menos una terapia de sustitución de la función renal en los primeros 7 días postrasplante por necrosis tubular aguda/retraso en la función del injerto o por sobrecarga de volumen/hiperpotasemia si se recibió más de un tratamiento de diálisis⁽⁴⁾. Tiempo de isquemia fría: periodo transcurrido desde que el órgano es preservado en un estado hipotérmico, luego de su remoción del donante, hasta su trasplante en el receptor⁽⁵⁾.

Rechazo precoz y tardío: se consideró si el episodio de rechazo ocurrió en los primeros 3 meses o luego de los primeros 3 meses respectivamente⁽⁶⁾.

Causas de fracaso: Luego de la revisión de historias clínicas y biopsias, 2 nefrólogos experimentados en trasplante (MS-MN) definieron las causas específicas del fracaso, en el caso de que concomitantemente hubiera más de una causa se registró la causa combinada. Se definieron las siguientes categorías de causas:

- Rechazo
- Lesiones crónicas con fibrosis intersticial y atrofia tubular
- Nefropatía BK
- Recurrencia o enfermedad de novo
- Toxicidad por inhibidores de la calcineurina

Para definir la principal causa de pérdida de los injertos se realizó en base a los datos obtenidos de la biopsias renales utilizando la Clasificación de Banff 2015 para rechazo, nefropatía BK virus, toxicidad por inhibidores de la calcineurina, glomerulopatía y recidiva de esta, nefropatía diabética, patología vascular, fibrosis intersticial y atrofia tubular (FI/AT), necrosis tubular aguda^(7,8).

Se analizó la presencia de infecciones graves que requieran disminución o suspensión de la inmunosupresión.

Se analizaron los niveles plasmáticos de las drogas inmunosupresoras. Se consideró la variable niveles de

tacrolimus menores a 5 ng/ml, dado que es lo referido por varios autores como factor de riesgo para rechazo y fracaso del injerto. Se registró si los pacientes presentaron al menos 1 valor de Tacrolimus sérico menor a 5 ng/ml, siempre y cuando no fuera por error de la dosificación^(9,10). En el caso de la ciclosporina no existe un nivel consenso pero se registraron los valores menores a 500 ng/ml.

No adherencia al tratamiento IS: Se analizó la variable de no adherencia al tratamiento inmunosupresor referida por médicos o enfermería en base a la falta de adherencia a los controles médicos, el retiro de la medicación en forma retrasada en reiteradas oportunidades o ausencia de retiro, falta de dosificaciones de tacrolimus y/o ciclosporina, y/o la referencia del paciente de toma inadecuada de la misma⁽¹¹⁾.

Grupos para el análisis

Se analizaron las variables entre los grupos con el evento fracaso tardío del trasplante (grupo TR fracaso tardío) y los que se mantuvieron con injerto funcionando (grupo TR funcionando).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue ejecutado utilizando el paquete estadístico SPSS 11 en colaboración con la cátedra de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, UDELAR (Dra. Mariela Garau). Para evaluar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se valoraron con media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil según correspondiera. Las variables cualitativas se valoraron con el número absoluto y el porcentaje y se analizaron utilizando tablas de contingencia y el estadístico χ^2 (o test de Fisher según esté indicado). Para la comparación de los diferentes grupos de variables cuantitativas se utilizó test de Student (dos muestras independientes) o ANOVA (en caso de comparaciones múltiples) con la corrección de Bonferroni. Para el análisis de variables con distribución no normal se empleó el test de U-Mann-Whitney (en caso de 2 grupos) o Kruskal-Wallis (en caso de comparaciones múltiples). La supervivencia de paciente e injerto se valoró mediante Kaplan-Meier con prueba log-rango (Mantel-Cox) para buscar diferencias estadísticamente significativas. Para el análisis multivariado se realizó una regresión logística binaria para la identificación de factores de riesgo para el fracaso del injerto. El modelo de regresión se construyó utilizando la técnica de pasos hacia adelante (*Forward*). Los OR ajustados y los IC del 95% se derivaron de los modelos logísticos finales. Se consideró como significativo un valor $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. Al momento de realización del trasplante se obtuvo consentimiento informado para el uso de datos clínicos en forma confidencial para el seguimiento clínico e investigación. Se obtuvo información retrospectiva de registros médicos, utilizando los equipos informáticos del centro hospitalario para el procesamiento y análisis de datos, anonimizando los mismos y con clave de entrada para el acceso. El manejo de dicha información se realizó en estricta confidencialidad, resguardando el interés individual, los datos clínicos se disociaron de los datos identificatorios por los investigadores.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN AL MOMENTO DEL TRASPLANTE

De 279 trasplantes renales realizados en el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas entre el 1° de enero de 2000 y el 30 de abril de 2017, se excluyeron 22 fallecidos y 9 fracasos en el primer mes.

La población de estudio incluyó 248 pacientes, los cuales se dividieron en 2 grupos para el análisis: pacientes con trasplante con fracaso tardío (n=63) y pacientes con trasplante renal activo funcionando (n=185) (Tabla 1). Al momento del trasplante no hubo diferencias en los grupos en raza, número de trasplante, número de incompatibilidades HLA, PRA, embarazos, trasplantes previos y serología para el virus hepatitis C. Las patologías de base más frecuentes fueron la glomerulopatía y nefropatía tubulointersticial crónica (Tabla 1).

El grupo de TR con fracaso tardío tuvo una menor proporción de diabéticos estadísticamente significativa. Por otra parte, en este grupo la mediana de edad fue menor y hubo mayor proporción de hombres, si bien estas diferencias con el grupo TR activo no fueron estadísticamente significativas. El grupo TR con fracaso tardío presentó menor número de transfusiones como eventos sensibilizantes (68% TR activo vs 32% TR con fracaso tardío). Sin embargo, en un 33% de este grupo, el dato del número de transfusiones no estaba presente en los registros médicos (Tabla 1).

SOBREVIDA DEL INJERTO

En el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas, la sobrevida del trasplante censurada por muerte a 5 años fue mayor del 80% (Figura 1). Dicha sobrevida, fue comparable a la de Europa y Estados Unidos (Tabla. 2). La mayoría de los pacientes tenían menos de 10 años

de seguimiento.

Tabla 1. Variables demográficas al trasplante

Variables	Total de pacientes (n=248)	TR fracaso (n=63)	TR Activo (n=185)	Valor p
Edad (años) Mediana (RIQ)	39,3 (28-52)	35 (27-50)	42 (31-52)	0,080
Sexo masculino, n (%)	120 (48,4)	58,70%	44,90%	0,060
Raza caucásica, n (%)	237 (95,6)	96,80%	95,10%	0,735
Patología de base, n(%)				0,310
Glomerulopatía	89(36)	44,1%	34,20%	
Tubulointersticial	43 (17,3)	22,00%	16,30%	
Diabética	31 (12,5)	3,40%	15,80%	
Vascular	29 (11,7)	10,20%	12,50%	
Poliquistosis renal	15(6)	6,80%	6,00%	
Tubulointersticial y vascular	1(0,4)	0%	0,50%	
Otros	34 (13,7)	13,60%	14,10%	
DM, n (%)	42(17,9)	7,00%	21,50%	0,025
Número de trasplante, n (%)				0,841
1	224 (91,1)	91,80%	90,80%	
2	21 (8,5)	8,20%	8,60%	
VHC n (%)	8(3,5)	3(6,1)	5(2,8)	0,375
Tiempo diálisis (años, mediana (RIQ))	4,53 (IQR 1,9-8,2)	5,5 (1,7- 8,9)	4,05 (2,03- 8,2)	0,10
Número incompatibilidades				
HLA-A % 0/1/2	18 / 58 / 24	21 / 57 / 22	18 / 58 / 24	0,909
HLA-B % 0/1/2	17 / 55 / 28	11 / 61 / 28	19 / 54 / 27	0,371
HLA-DR % 0/1/2	41 / 46 / 13	46 / 43 / 11	39 / 48 / 13	0,656
Total mediana(RIQ)	3 (IQR 2-4)	3 (IQR 2- 4)	3 (IQR 2- 4)	0,377
Transfusiones (n) no, s, sd	68 (27,8)	20/22/21	125/46/14	0,000
Embarazo, n (%)	72 (56,3)	12 (46,2)	60 (58,8)	0,443
Trasplante previo, n (%)	23 (9,3)	6 (9,7)	17 (9,2)	1,000

TR: trasplante renal. n: frecuencia absoluta de pacientes. s: si; sd: sin dato. RIQ: rango intercuartil. DM: diabetes mellitus. Valor p significativo <0,05

Fuente: elaboración propia.

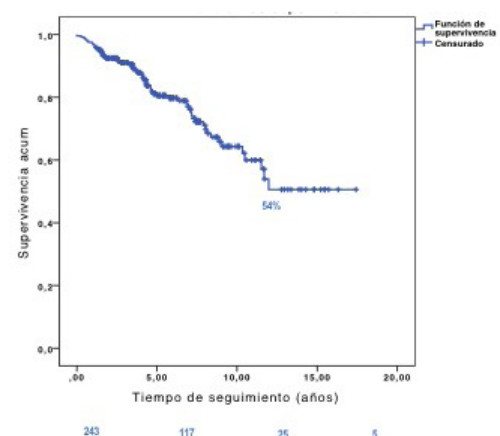


Figura 1. Sobrevida del injerto censurada por muerte.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Sobrevida del injerto censurada por muerte no ajustada

Sobrevida del injerto a los 5 años censurada por muerte	Estados Unidos	Europa	Uruguay- TRHC
Donante cadavérico	81%	78%	80,6%
Donante vivo	89,9%	87,7%	85%

TRHC: cohorte de este estudio del Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas.

Fuente: Información de Europa extraída de Informe de ERA- EDTA⁽⁶⁾

CAUSAS DE FRACASO TARDÍO DEL TRASPLANTE RENAL

La causa más frecuente de fracaso fue el rechazo (68,3%), seguida por lesiones crónicas como la fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) con porcentaje considerablemente menor (7,9%) (**Fig.2.A**). En la mayoría se identificó una causa única principal. Sin embargo, en 11 de 63 pacientes (17,46%) se identificó más de una causa concomitantemente (**Fig.2.B**). En cuanto al tipo de rechazo, el diagnóstico histológico más frecuente fue el mediado por anticuerpos, encontrándose en un 45,2% en forma aislada, y en un 26,2% como rechazo mixto (**Figura 2.C**).

En cuanto al contexto clínico del fracaso, en la mayoría (57%) de los pacientes existió un descenso en el tratamiento inmunosupresor (38,1% no adherencia; 7,9% abandonó completamente el tratamiento; 7,9% y 3,2% requirió disminución de la dosis de inmunosupresores por infecciones y neoplasias respectivamente) (**Fig.2.D**). Es de destacar que un 7% abandonó totalmente la medicación, que ese subgrupo tuvo una mediana de edad menor y la mayoría fueron hombres, datos no mostrados.

CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES EN LOS GRUPOS CON TR CON FRACASO TARDÍO VERSUS TR ACTIVO FUNCIONANTE

El porcentaje de donante de criterio expandido

fue mayor en el grupo TR con fracaso tardío en comparación al grupo con TR activo funcionante (27% versus 9% respectivamente). Datos no mostrados en tablas.

EVOLUCIÓN POSTRASPLANTE A CORTO Y LARGO PLAZO

El grupo de TR con fracaso tardío presentó mayor proporción de insuficiencia renal de inicio (IRI) en comparación al grupo con TR Activo (42% vs 33%) (**Tabla 3**). Las variables que se asociaron con IRI en este estudio fueron: el donante cadavérico, los trasplantes previos, los episodios de rechazo y el tiempo de isquemia fría, mientras que el donante de criterio expandido no se asoció con la presencia de insuficiencia renal de inicio, datos no mostrados.

En los pacientes con fracaso tardío del injerto fue mayor el número de biopsias renales por paciente y la mediana de tiempo a la primera biopsia renal comparado a aquellos con trasplante activo (1.94 vs 0.84 meses respectivamente) (**Tabla 3**). La proporción de rechazo tardío y la combinación de rechazo precoz y tardío también fue mayor en el grupo con TR con fracaso tardío, 27% y 23% vs 12 y 11% respectivamente.

La presencia de viremia a BK virus y anticuerpos donante específico son factores de riesgo para el fracaso de los injertos⁽⁶⁾. Sin embargo, el registro de estas variables es una práctica muy reciente, lo que nos impide contar con una muestra significativa (**Tabla**

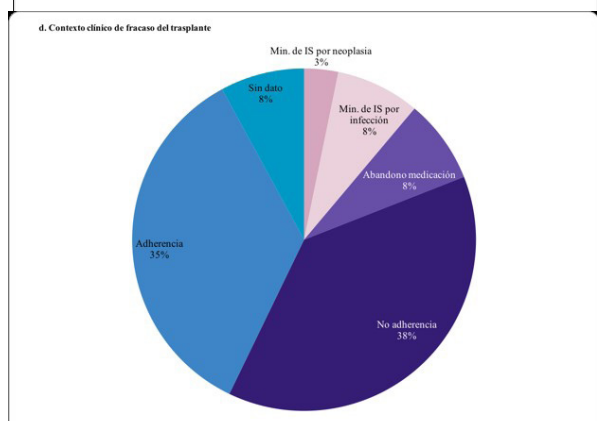
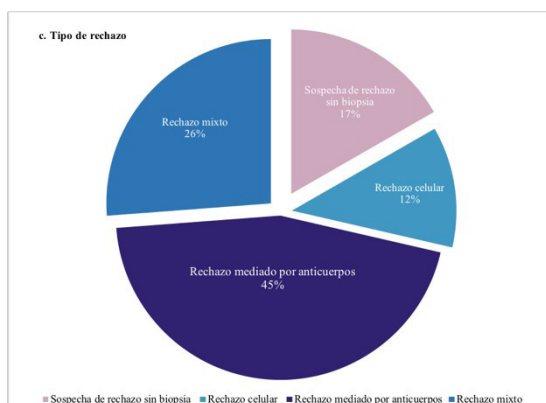
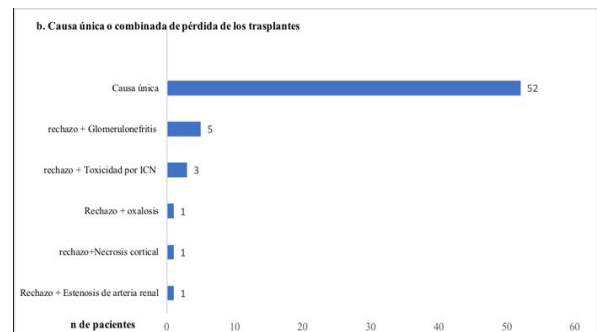
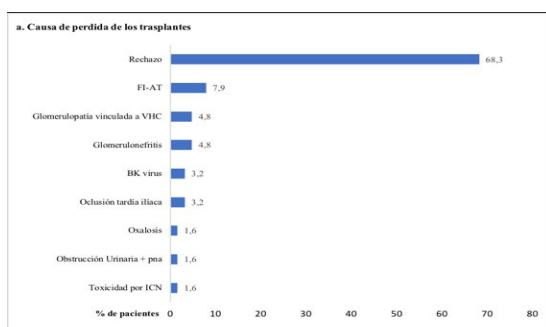


Figura 2. Causa de fracaso de los injertos (A). Causa principal de pérdida del injerto (B). Número de causas identificadas (C). Diagnóstico de tipo de rechazo (D) Contexto clínico de fracaso de trasplante.

Fuente: elaboración propia.

3).

En el grupo con TR con fracaso tardío la creatinina sérica y la proteinuria fue mayor que en el grupo con TR activo al año 1, 5 y 10 (Tabla 4).

Tabla 3. Evolución posttrasplante precoz y tardío en los grupos TR con fracaso tardío y TR activo

Variables	Total de pacientes (n=248)	TR fracaso (n=63)	TR Activo (n=185)	Valor p
Insuficiencia renal inicio (%),n/s/d	58/36/6	46/42/11	66/33/4	0,02
Tiempo de isquemia fría, mediana (RIQ)	15(12-19)	14,5 (11-18)	16 (12-19)	0,46
Rechazo, n (%)				0,001
sin episodios	179 (68,5)	31 (49,2)	139 (75)	
solo precoz (< 3meses)	1(0,4)	0 (0)	1 (0,5)	
sólo tardío (> 3meses)	40 (16)	17 (27)	23 (12,4)	
precoz y tardío	37 (14,9)	15 (23,8)	22 (11,9)	
Tiempo primera biopsia, meses, mediana(RIQ)	0,96 (0,4-4,1)	1,94(0,39-9)	0,87 (0,39-3,2)	0,22
Número de biopsia por paciente, n (%)				0,000
0	111 (46,6)	9 (15)	102 (57,3)	
1	64 (26,9)	20 (33,3)	44 (24,7)	
2	40 (16,8)	20 (33,3)	20 (11,7)	
3	17 (7,1)	9 (15)	8 (4,5)	
4	6 (2,5)	2 (3,3)	4 (2,2)	

n: no, s: si, sd: sin dato. RIQ: rango intercuartílico. Valor p significativo <0,05

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Parámetros de función y lesión renal en los grupos con TR fracaso y TR activo

Variables	Total de pacientes (n=248)	TR fracaso (n=63)	TR Activo (n=185)	Valor p
Proteinuria, g/l, mediana (RIQ)				
año 1	0 (0-0,21)	0 (0)	0,001	
año 3	0,22 (0-0,8)	0 (0)	0,000	
año 5	0,25(0-1,78)	0 (0)	0,003	
año 10	0,59 (0,4-0,78)	0 (0)	0,07	
Creatinina sérica, mg/dl, mediana (RIQ)				
año 1	1,61 (1,21-1,96)	1,121 (0,98-1,54)		
año 3	2,08 (1,5-2,7)	1,17 (0,94-1,6)		
año 5	2,23 (1,35-3,25)	1,19 (0,9-1,5)		
año 10	2,43 (2,4-2,46)	1,29 (1,05-1,57)		

RIQ: rango intercuartílico. Valor p significativo <0,05

Fuente: elaboración propia.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

La mayoría de los pacientes recibía al año triple plan en base a micofenolato, un inhibidor de la calcineurina y prednisona. El inhibidor de la calcineurina más utilizado fue el tacrolimus. En el grupo de TR con fracaso tardío fue más frecuente el uso de ciclosporina 30.4% versus 14.4%, datos no mostrados.

En el grupo con fracaso del injerto, el porcentaje de pacientes que tuvo niveles de tacrolimus menores a 5 ng/mL, en los primeros 3 años fue mayor en el grupo con fracaso tardío. (63,6% vs 19,3%/ 63,6% vs 10,7% /

77,8% vs 18,2%) (Figura 3).

La no adherencia al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo con fracaso tardío en comparación con el grupo activo funcionante, con porcentajes de 46% y 17% respectivamente. Los pacientes con no adherencia al tratamiento inmunosupresor fueron más jóvenes y tuvieron más episodios de rechazo y menor prevalencia de diabetes mellitus, datos no mostrados (Figura 4).

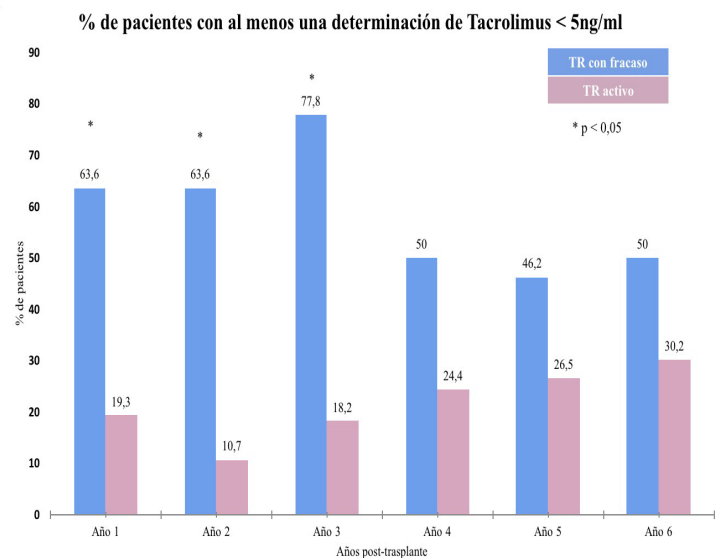


Figura 3. Porcentaje de pacientes con al menos una determinación de Tacrolimus <5ng/ml en los distintos años post trasplante

Fuente: elaboración propia.

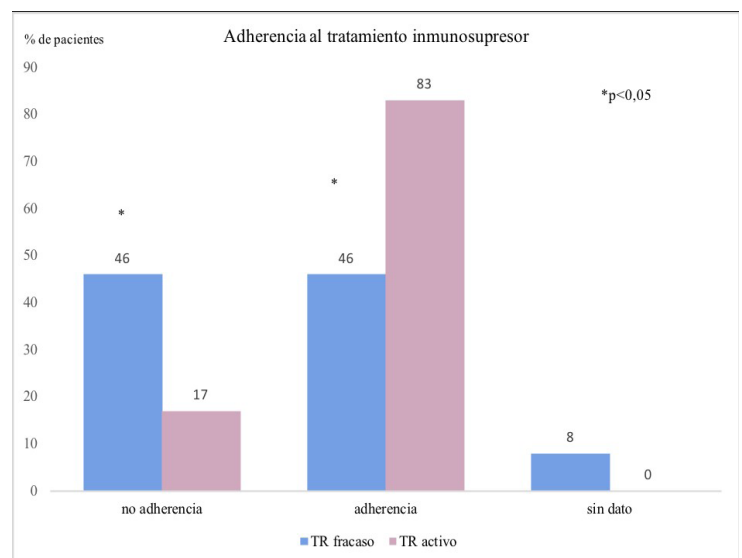


Figura 4. Porcentaje de pacientes que adhieren al tratamiento en cada grupo

Fuente: elaboración propia.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

Para el análisis multivariado se testearon varios modelos de regresión logística binaria para predecir el riesgo de fracaso del injerto renal. El que mejor se ajustó fue el que incluía las siguientes variables: adherencia al tratamiento, donante criterio expandido, diabetes mellitus en el receptor, IRI y rechazo tardío

como variables explicativas de fracaso tardío del injerto (Tabla 5). Las variables que mostraron aumentar el riesgo de fracaso del injerto significativamente fueron: adherencia al tratamiento, donante criterio expandido y rechazo tardío (OR: 4.3, 5.3 y 2.457 respectivamente).

Tabla 5. Análisis de regresión logística binaria de los factores asociados al fracaso

Factor	OR (95%CI)	p
No adherencia tratamiento	4,375 (1,976-9,687)	0,000
DCE	5,383 (2,026-14,301)	0,001
DM receptor	3,549 (0,949 - 13,271)	0,060
IRI	1,56 (0,732 - 3,324)	0,249
Rechazo tardío	2,457 (1,157 - 5,217)	0,019

DCE: Donante criterio expandido. IRI: Insuficiencia renal de inicio

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo del estudio fue la identificación del rechazo mediado por anticuerpos como la causa más frecuente de fracaso tardío del trasplante renal en la población de estudio. Los principales factores de riesgo para el fracaso fueron la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, el donante criterio expandido y los episodios de rechazo tardío.

La sobrevida de los trasplantes en el Hospital de Clínicas fue comparable a la de países europeos y anglosajones. La principal causa de pérdida fue el rechazo mediado por anticuerpos como se observa en otras series^(2,6,12-16). Los episodios de rechazo agudo tardío fueron los que más se asociaron con el fracaso del injerto. Recientemente se ha reconocido que los eventos luego de los 3 meses son los que más condicionan la sobrevida postrasplante⁽⁶⁾. Sumado al hecho, que los episodios de rechazo tardío están más relacionados a la adherencia al tratamiento inmunosupresor⁽²⁾. Una hipótesis es que existe una relación temporal entre la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, una disminución de la inmunosupresión, la generación de anticuerpos donante específico, los episodios de rechazo por anticuerpos y el fracaso tardío del injerto⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁻²¹⁾. Es probable que esta relación temporal pueda haber existido en los pacientes con fracaso tardío del injerto, pero no pudo ser valorado por las características retrospectivas del estudio. Hasta el momento, no existen medidas que se utilicen en la clínica para valorar la respuesta del sistema inmune frente al tratamiento inmunosupresor.

Cuando se analizó el riesgo inmunológico de los pacientes al momento del trasplante, no se identificaron diferencias significativas entre los grupos. El número de incompatibilidades HLA fue similar, al igual que eventos sensibilizantes como número de embarazos y trasplantes previos. Otra variable importante es la presencia de anticuerpos donante específicos, la cual

se realiza en el centro a partir de 2015, no existiendo un número suficiente de pacientes para evaluar su rol en el rechazo del injerto por todos reconocido^(8,18). No se puede interpretar el valor de las transfusiones sanguíneas, ya que en un número relevante de pacientes falta el dato.

Los porcentajes de no adherencia al tratamiento inmunosupresor fueron similares a los reportados en otras series⁽¹⁰⁾. Los pacientes con no adherencia fueron más jóvenes, como se ha encontrado en otros estudios⁽²²⁻²⁴⁾. En la que se atribuye la no adherencia a características típicas de las etapas tempranas de la vida, en la que el foco de atención se fija en otros aspectos y no generan conciencia sobre la gravedad que implica el fracaso de un trasplante^(25,26). Si bien no existe una herramienta estandarizada de las alteraciones en la adherencia, la determinación de las drogas inmunosupresoras puede ser utilizada como aproximación. En este estudio se valoró el porcentaje de pacientes con al menos un nivel de tacrolimus en sangre menor a 5 ng/ml, y al igual que lo observado en otros estudios los niveles bajos se asociaron a mayor fracaso del injerto y fueron más frecuentes en el grupo con no adherencia^(9,24,25,27). Es importante tener en cuenta que la construcción de la variable "no adherencia" en este estudio basada en la opinión del equipo tratante puede contener sesgos de información. En el momento actual no existe una medida gold estándar para valoración de la misma^(22,28). Aun teniendo en cuenta estas limitantes, es de destacar que se correlacionó con el fracaso tardío.

Los porcentajes de no adherencia son similares a los de Estados Unidos⁽²⁾. Es de destacar que en Uruguay la cobertura de la medicación inmunosupresora es universal a diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos. Esto implica que la responsabilidad de continuar con el tratamiento es dependiente del paciente. Se desconocen los factores que contribuyen a discontinuar o abandonar el tratamiento inmunosupresor. Algunos posibles planteos se vinculan con la dificultad logística al acceso a la medicación, al sistema de salud y etapa del ciclo vital del paciente. Estos factores podrían ser relevados en estudios futuros, con el objetivo de identificarlos y poder tomar para reducción de la tasa de rechazo y aumento del tiempo de sobrevida del injerto.

Como es reconocido desde hace varias décadas los donantes con criterio expandido y los episodios de insuficiencia renal de inicio disminuyen la sobrevida del injerto^(4,29,30). Es reconocido hace varias décadas el papel de la insuficiencia renal de inicio en el fracaso del injerto, tanto por las lesiones crónicas que pueden quedar como por el mayor riesgo de rechazo, que también fue evidenciado en este estudio⁽⁴⁾.

Las principal limitante de nuestro estudio es el

carácter retrospectivo, evidenciado por un sesgo de con falta de datos en las historias clínicas. Por otra parte, la adherencia al tratamiento es una variable compleja de evaluar y no se utilizó en este estudio ningún instrumento para evaluarla.

Es importante resaltar que puede existir un sesgo de información en el diagnóstico de rechazo por biopsia renal, ya que se analizó el informe de las biopsias según el Banff vigente en cada una (2002, 2004, 2009 y 2013) y se reclasificaron según Banff 2015. Es de destacar que una de las modificaciones más importantes en el Banff fue en la categoría de rechazo mediado por anticuerpos aumentando la sensibilidad en el diagnóstico⁽⁷⁾. Por tanto, esta categoría podría aumentar si se realizara un nuevo relevamiento diagnóstico. Finalmente, otra limitante es en relación con el diagnóstico de fracaso de injertos por BK virus y el estudio de DSA pretrasplante. Ambas técnicas tienen poco tiempo en práctica, por lo que no se cuenta con esta información en la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES

La sobrevida de los trasplantes censurada por muerte del paciente fue similar a la observada en otras series de Europa y Estados Unidos. La principal causa de fracaso de los injertos fue el rechazo (68,3%), siendo el rechazo por anticuerpos aislado o mixto la forma histológica más frecuente (71%). Los niveles de tacrolimus menores a 5 ng/ml en los primeros 3 años fueron más frecuentes en el grupo de fracaso. En el análisis multivariado, se identificaron como principales factores de riesgo para el fracaso del injerto: la no adherencia al tratamiento, el donante criterio expandido y el rechazo tardío (OR: 4,3 / 5,3 / 2.457, respectivamente).

En un futuro sería útil investigar las variables que influyen en la no adherencia, así como el monitoreo del sistema inmune para valorar el impacto de la no adherencia sobre el mismo. Todo lo cual permitirá diseñar estrategias para el abordaje multidisciplinario disminuir la incidencia de rechazo y aumentar la sobrevida de los injertos.

Agradecimientos:

Agradecemos a todos los compañeros del Centro de Nefrología que facilitaron nuestro trabajo. A la Lic Gabriela Lopez por colaborar en la recolección de la información, a la Dra. Mariela Garau por el procesamiento de datos y al grupo del Departamento de Fisiopatología del piso 15 que cedió su lugar de trabajo.

REFERENCIAS

1. Reese PP, Shults J, Bloom RD, Mussell A, Harhay MN, Abt P, Levine M, Johansen KL, Karlawish JT FH. Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):837-45.
2. F CP, Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A HP, Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transpl [Internet].* 2012 Feb [cited 2016 Dec 8];12(2):388-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22081892>
3. Moreso F, Hernández D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? *Nefrología [Internet].* 2013 Jan 18 [cited 2019 May 5];33(1):14-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364624>
4. Yarlagadda SG, Coca SG, Jr RNF, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(December 2008):1039-47.
5. Ponticelli CE. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney Int.* 2015;87(2):272-5.
6. Midtvedt K, Holdaas H, Naper C, Strøm EH, Øyen O, Leivestad T, et al. Early Versus Late Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2013;96(1):79-84.
7. Louis H Saint, Hospital W, Hospital MG, Clinic M, Loupy A, Haas M, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant [Internet].* 2017 Jan [cited 2017 Jan 27];17(1):28-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862883>
8. Nin M, Coitiño R, Kurdian M, Orihuela L, Astesiano R, Garau M, et al. Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Based on the 2013 Banff Criteria: Single-Center Experience in Uruguay. *Transplant Proc [Internet].* 2016 Mar [cited 2016 May 14];48(2):612-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27110014>
9. Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, Birk PE, Blydt-Hansen T, Gibson IW, et al. Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3353-62.
10. Arreola-Guerra JM, Serrano M, Morales-Buenrostro LE, Vilatobá M, Alberú J. Tacrolimus trough levels as a risk factor for acute rejection in renal transplant patients. *Ann Transplant.* 2016;21:105-14.
11. Moreso F, Hernández D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? *Nefrol publicación Of la Soc Española Nefrol [Internet].* 2013 Jan 18 [cited 2016 May 14];33(1):14-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364624>
12. Remport A, Ivanyi B, Mathe Z, Tinckam K, Mucsi I, Molnar MZ. Better understanding of transplant glomerulopathy secondary to chronic antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant [Internet].* 2015 Nov [cited 2016 May 15];30(11):1825-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473123>
13. Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B. Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. *Transpl Int [Internet].* 2012 Jun [cited 2016 Oct 5];25(6):611-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22533649>
14. Chehade H, Pascual M. The Challenge of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation. *Transplantation [Internet].* 2016 Feb [cited 2016 Dec 8];100(2):264-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26479286>
15. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant [Internet].* 2012 May [cited 2016 Dec 8];12(5):1157-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429309>
16. Garces JC, Giusti S, Staffeld-Coit C, Bohorquez H, Cohen AJ, Loss GE. Antibody-Mediated Rejection: A Review. *Ochsner J*

- [Internet]. 2017 [cited 2019 May 5];17(1):46–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331448>
17. **El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al.** Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* [Internet]. 2009 Mar [cited 2016 Dec 9];9(3):527–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191769>
 18. **Lefaucheur CVD, Mangiola M, Loupy A ZA.** From Humoral Theory to Performant Risk Stratification in Kidney Transplantation. *J Immunol Res.* 2017;
 19. **Loupy MHA, Roufosse CLC, Seron DGD, Halloran BJNPF.** The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell – mediated rejection , antibody- mediated rejection , and prospects for integrative endpoints for next- generation clinical trials. *Am J Transpl.* 2018;18:293–307.
 20. **Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen J-PD, Martinez F, et al.** Long-term Outcomes of Kidney Transplantation in Patients With High Levels of Preformed DSA. *Transplantation* [Internet]. 2017 Oct 21 [cited 2017 Jan 25];101(10):2440–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114171>
 21. **Loupy A, Hill GS, Jordan SC.** The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2012 Apr 17 [cited 2016 May 17];8(6):348–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508180>
 22. **Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, Muñoz Cepeda MA, Lorenzo Aguiar D, et al.** Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología.* 2011;31(6):690–6.
 23. **Nevens TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W.** The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int.* 2001;60(4):1565–70.
 24. **Shuker N, Van Gelder T, Hesselink DA.** Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev* [Internet]. 2015;29(2):78–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2015.01.002>
 25. **Steinberg EA, Moss M, Buchanan CL, Goebel J.** Adherence in pediatric kidney transplant recipients: solutions for the system. *Pediatr Nephrol.* 2017;Mar 27.
 26. **Bestard O, Sarwal MM.** Antibody-mediated rejection in young kidney transplant recipients: the dilemma of noncompliance and insufficient immunosuppression. *Pediatr Nephrol.* 2015;397–403.
 27. **Wiebe C, Rush DN, Nevens TE, Birk PE, Blydt-hansen T, Gibson IW, et al.** Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1–10.
 28. **Müller S, Kohlmann T, Wilke T.** Validation of the Adherence Barriers Questionnaire – an instrument for identifying potential risk factors associated with medication-related non-adherence. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2015; Available from: ???
 29. **van Ittersum FJ, Hemke AC, Dekker FW, Hilbrands LB, Christiaans MHL, Roodnat JI, et al.** Increased risk of graft failure and mortality in Dutch recipients receiving an expanded criteria donor kidney transplant. *Transpl Int.* 2017;30(1):14–28.
 30. **Querard AH, Foucher Y, Combescure C, Dantan E, Larmet D, Lorent M, et al.** Comparison of survival outcomes between Expanded Criteria Donor and Standard Criteria Donor kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Int.* 2016;29(4):403–15.