



Enfermedad Renal Crónica en trasplante renal: control de factores "no-inmunológicos". Estudio transversal, Hospital de Clínicas, 2016.

Ciclo de Metodología Científica II-2017, grupo 42
Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina, UdelaR

INVESTIGADORES

- Andrea Castaño [redacted] *
- Alessandra Chiossoni [redacted] *
- Agustina Fernández [redacted] *
- Natalia Navarrine [redacted] *
- Luciana Poggi M.Sc. [redacted] *
- Ines Urioste [redacted] *
- Orientador: Asistente Dra. Mariana Seija, Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas. Departamento de Fisiopatología Facultad de Medicina, UdelaR.
- Profesor Agregado Trasplante Dr. Marcelo Nin, Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas.

* Estudiante de pregrado de medicina, Facultad de Medicina, UdeLaR

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN..... | 2 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 3 |
| 2.1. Enfermedad renal crónica en trasplante renal. Etapas KDIGO..... | 3 |
| 2.2. Sobrevida a largo plazo del injerto renal: rol de los factores inmunológicos y no inmunológicos en la progresión..... | 3 |
| 2.3. Tasa de progresión de la ERC en el trasplante renal: caída del filtrado glomerular anual..... | 4 |
| 2.4. Factores “no inmunológicos” que participan en la progresión de la ERC en riñones nativos y trasplantados..... | 6 |
| 2.5. Objetivos de control de los factores de progresión no inmunológicos según las guías de práctica clínica KDIGO..... | 6 |
| 2.6. Factores “no inmunológicos” que participan en la progresión de la ERC en el TR..... | 6 |
| 3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN..... | 9 |
| 4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN..... | 10 |
| 5. METODOLOGÍA..... | 11 |
| 5.1. Tipo de Estudio..... | 11 |
| 5.2. Población y Muestra..... | 11 |
| 5.3. Obtención de datos..... | 11 |
| 5.4. Definición de las variables..... | 11 |
| 5.5. Análisis por subgrupos..... | 12 |
| 5.6. Análisis estadísticos..... | 12 |
| 5.7. Aspectos Éticos..... | 13 |
| 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 13 |
| 6.1. Datos demográficos..... | 14 |
| 6.2. Control de los factores “no inmunológicos” según estadios de la ERC post-trasplante..... | 15 |
| 6.3. Control de los factores “no-inmunológicos” en riñones nativos y en TR..... | 16 |
| 6.4. Factores inmunológicos y “no inmunológicos” de progresión y repercusiones de la ERC en pacientes con IFG estabilizado y no estabilizado..... | 17 |
| 6.5. Categorías del IMC pretrasplante y postrasplante en las subpoblaciones de estabilizados y no estabilizados..... | 19 |
| 6.6. Uso de antihipertensivos y estatinas según IMC..... | 20 |
| 6.7. Factores no inmunológicos de progresión de la ERC según categorías del IMC..... | 20 |
| 6.8. Discusión..... | 21 |
| 8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS..... | 23 |
| 9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 23 |
| 10. AGRADECIMIENTOS..... | 30 |
| 11. ANEXOS | |
| 11.1 Anexo 1: Planilla de seguimiento post-trasplante | |
| 11.2 Anexo 2: Planilla de datos del donante | |
| 11.3 Anexo 3: Definición y categorización de las variables | |

1. RESUMEN

Existen pocos estudios que analicen factores no inmunológicos en la progresión de la Enfermedad renal crónica (ERC) en trasplante renal (TR). En ERC en riñones nativos el control de dichos factores enlentece e incluso regresa la caída del filtrado glomerular (FG). El objetivo fue analizar el control de los factores no inmunológicos en la caída del FG anual en la ERC del TR.

Metodología: Estudio descriptivo, corte transversal, unicéntrico. Se incluyeron 128 receptores de TR, asistidos en el Centro de Trasplante, Hospital de Clínicas en 2016, que cumplieron con criterios de inclusión/exclusión. Se realizó revisión de historias clínicas. Se subdividió esta población en estabilizados (delta-FG < -1 ml/min/año) y no estabilizados (delta-FG \geq -1 ml/min/año) según el delta-FG 2016-2015. Se analizó el porcentaje de pacientes que cumplen con objetivos KDIGO de control.

Resultados: El IFG medio fue 62.5 ml/min/1.73m². La glomerulopatía fue la nefropatía de base más frecuente (36%). El 75% estaba en estadios 2 y 3 de la ERC. El 40 a 60% cumplieron con los objetivos KDIGO, similar a riñones nativos. En los no-estabilizados la edad al TR fue menor (40±12.3 años), los episodios de IRA mayores (25.8%), IMC post-trasplante mayor (27.4± 5.6 Kg/m²) y mayor uricemia (6.4±1.7 mg/dL) de forma significativa. No hubo diferencias entre los estabilizados y no-estabilizados en presión arterial, dislipemia, proteinuria o bicarbonatemia venosa.

Conclusiones: El porcentaje de pacientes controlados por KDIGO fue bajo, solo la mitad de los pacientes cumplen con los objetivos. Sin embargo, el control fue similar a riñones nativos. Los únicos factores no inmunológicos que fueron significativamente diferentes en la población de no estabilizados fueron el IMC y la uricemia. Este estudio permitió por primera vez reconocer el bajo control de los factores no inmunológicos en esta población de RTR, lo que permitirá el diseño de estrategias terapéuticas a futuro

2- MARCO TEÓRICO

2.1. Enfermedad renal crónica en trasplante renal. Etapas KDIGO

El trasplante renal (TR) es el mejor tratamiento para la enfermedad renal crónica extrema con mayor sobrevida y calidad de vida (1). Sin embargo, el TR no cura la ERC y constituye en sí mismo una forma de ERC, ya que la ERC se define como anormalidades en la función o estructura renal presentes por más de tres meses que genera daño en la salud. El trasplante determina anormalidades estructurales por más de 3 meses, al constituir un único riñón funcionante.

La ERC se divide en 5 estadios según el índice de filtrado glomerular (IFG) (2). El índice de filtrado glomerular son los ml por minuto de plasma que se filtran a nivel renal y constituye una forma de medida de la función renal (3). La ERC del TR también se clasifica en estadios KDIGO luego del primer año, dado que en el primer año ocurren varios eventos como titulación de drogas, rechazo, toxicidad e infecciones que determinan variabilidad del IFG. A los estadios de la ERC en el TR se agrega el sufijo T por trasplante renal y son:

Estadio 1: IFG > 90 ml/min/1.73m²

Estadio 2: IFG entre 60-89 ml/min/1.73m²

Estadio 3a: IFG entre 45-59 ml/min/1.73m²

Estadio 3b: IFG entre 30-44 ml/min/1.73m²

Estadio 4: IFG entre 15-29 ml/min/1.73m²

Estadio 5: IFG < 15 ml/min/1.73m² o diálisis.

En varios estudios, se ha estimado que entre el 50 a 60% de la población de trasplantados al año postrasplante se encuentra en Etapa 3 (1). A lo largo del tiempo, la ERC en el TR puede progresar a estadios más avanzados alcanzando la ERC extrema cuando el filtrado glomerular es menor a 15 ml/min/1.73 m². En esta etapa es necesario un segundo trasplante o diálisis, siendo el TR el que ofrece mayor supervivencia y calidad de vida al paciente (4) (2) (5). Aún no están del todo claro los factores que determinan la progresión de la ERC en el TR y llevan a la pérdida del injerto, postulándose factores inmunológicos (rechazo crónico y activo), glomerulopatías recurrente o de novo y factores no inmunológicos (hipertensión, proteinuria, entre otros) (6). Desde el punto de vista histológico la progresión de la ERC, independiente de la causa que lo generó, está determinada por lesiones de cronicidad progresivas que afectan a todos los compartimentos del riñón: fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis (2) (3).

2.2 Sobrevida a largo plazo del injerto renal: rol de los factores inmunológicos y no inmunológicos en la progresión de la ERC La sobrevida del injerto renal en el primer año en Uruguay y el resto del mundo es mayor al 90% (7). Aunque se ha logrado mejorar la sobrevida del

injerto a corto y mediano plazo, a largo plazo esta continúa siendo en promedio 8 años para el donante cadavérico y 12 años para el donante vivo. (8)

Las causas de la sobrevida incambiada de los injertos renales a largo plazo no son del todo comprendidas y se han descrito varias teorías. Hasta el año 2000, predominaba la visión de la pérdida de los injertos por nefrotoxicidad vinculada a los inhibidores de la calcineurina: ciclosporina o tacrolimus (6). Actualmente, la teoría predominante de pérdida de los injertos es la causa inmunológica por rechazo mediado por anticuerpos, demostrada por biopsia renal en más del 50% de los casos. Otras causas de pérdida son la nefropatía por BK virus en un 10% y razones médicas y/o quirúrgicas en un 30%(6). Por tanto, la pérdida de origen inmunológico es la más frecuente, vinculada en el 50% de los casos a la no adherencia al tratamiento inmunosupresor (6). Recientemente, el grupo de la Mayo Clinic (9) publicó en 2017 una revisión de las biopsias de seguimiento realizadas a 452 trasplantados renales al momento del trasplante, a los 5 y a los 10 años post TR. Se encontraron que la causa de pérdida de los injertos más frecuente fue la muerte del paciente con injerto funcionante; en un 20% se constataron cambios inmunológicos vinculados al rechazo y en un 30% de los pacientes había evidencia histológica de recurrencia de la glomerulopatía. El hallazgo más sorprendente de este estudio fue el aumento progresivo significativo de la hialinosis arteriolar a lo largo del tiempo, alcanzando 80% a los 10 años, mayor al esperado por el envejecimiento. Si bien, ningún injerto fue perdido por las lesiones crónicas aisladas (glomeruloesclerosis, fibrosis y atrofia tubular) estas aumentaron a lo largo del tiempo, pudiendo contribuir a la pérdida del mismo. Por tanto, todos los factores no inmunológicos que participan de la progresión de la ERC en riñones nativos pueden determinar mayor progresión de estas lesiones crónicas en el TR (3).

2.3 Tasa de progresión de la ERC en el trasplante renal: caída del filtrado glomerular anual

Para valorar la tasa de progresión o la caída del filtrado glomerular en el tiempo se acepta medir el cambio anual del IFG como marcador. En la ERC en riñones nativos, se considera a los pacientes como progresores rápidos si presentan una caída del IFG anual mayor a 5 ml/min/1.72 m² al año, ya que se correlaciona con una progresión rápida a la ERC extrema con necesidad de diálisis o trasplante(4).

Hay pocos estudios que analicen la tasa de progresión de la ERC en el TR (2)(10)(11). Marcen et al estimaron la tasa de progresión en trasplantados en un estudio multicéntrico en España, demostrando que la misma es de aproximadamente entre 1 y 2 ml/min/año (12). Se ha determinado en el TR que hay periodos con mayor y menor progresión (10)(11)(13). Los factores que se han

asociado a una mayor tasa de progresión han sido: la edad del donante, la función retardada del injerto, el rechazo agudo y la presión arterial sistólica a los 12 meses (10)(11) (13).

En riñones nativos, se clasifica la tasa de progresión en 2 grupos:

- **pacientes estabilizados:** con un delta FG anual menor a 1 ml/min/año, siendo esta la progresión fisiológica del FG (14)(15) (16).
- **pacientes no estabilizados:** con un delta anual mayor a 1 ml/min/ año. Existiendo en este grupo 2 subgrupos de acuerdo a la tasa de progresión.
 - Progresores lento con una caída del IFG entre 1 a 3 ml/min/año
 - Progresores rápidos con una caída del IFG >3 ml/min/año. Aunque hay controversias en el límite de caída de FG anual para los pacientes con rápida progresión (17)(4).

2.4 Factores “no inmunológicos” que participan en la progresión de la ERC en riñones nativos y trasplantados

Se reconocen factores comunes a todas las nefropatías en riñones nativos que pueden aumentar la caída del IFG anual y por consiguiente mayor progresión a ERC extrema que se conocen con el nombre de factores de progresión. Entre estos encontramos factores modificables y no modificable:

- Factores no modificables: edad, raza, sexo, peso al nacimiento.
- Factores modificables: proteinuria, hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo y acidosis metabólica (18).

El conjunto de medidas encaminadas a corregir estos factores aceleradores es lo que se conoce con el término de nefroprotección (19)(20). La mayoría de los factores de progresión de la ERC son también factores clásicos de riesgo cardiovascular(21)(18). Por este motivo la corrección de los mismos, tendría un doble efecto positivo sobre los pacientes: disminuir la progresión y contribuir a disminuir el riesgo cardiovascular asociado a la misma (21)(18). Así se tiende a sustituir el término nefroprotección por otro más amplio y global: protección cardiovascular y renal (21)(18).

2.5 Objetivos de control de los factores de progresión no inmunológicos según las guías de práctica clínica KDIGO

Las guías de práctica clínica KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) brindan recomendaciones para la ERC y tienen un capítulo dirigido al trasplante renal (22). Su desarrollo siguió un enfoque basado en la evidencia, y las recomendaciones del manejo se basan en revisiones sistemáticas de ensayos sobre tratamientos relevantes (4).

Los factores modificables son el objetivo del tratamiento a instituir. Con un adecuado control por el médico se puede estabilizar la tasa de progresión de la ERC(4). A continuación se describen los principales objetivos terapéuticos de las guías KDIGO para dichos factores en la ERC de riñones nativos:

- Presión arterial: < 130/80 mmHg
- Proteinuria: < 1 g/día,
- LDL: < 100 mg/dl o 70 mg/dl, Triglicéridos: < 200 mg/dl,
- Bicarbonatemia venosa: > 22 mEq/L,
- PTHi: < 150 pg/ml, Fosforemia: < 5,5 mg/dl,
- Bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona: uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de la angiotensina II (ARAI).

2.6- Factores “no inmunológicos” que participan en la progresión de la ERC en el TR

El control de estos factores en la ERC en riñones nativos ha demostrado enlentecer e incluso regresar la caída del FG (21)(18). Sin embargo, en el TR no está tan claro que el control de dichos factores determinen un cambio en la tasa de progresión (23).

2.6.1 Control de la presión arterial y progresión de la ERC

La hipertensión arterial (HTA), definida como presión arterial $\geq 140/90$ mmHg (24) está presente en el 50-90% de los candidatos a TR (25). La HTA no controlada es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (ECV), acelera la progresión de la ERC y aumenta significativamente el riesgo de pérdida del injerto(25)(26)(27)(28)(29)(30).

La etiología de HTA en el TR es compleja y multifactorial. Incluye la retención hidrosalina secundaria al uso de fármacos inmunosupresores (glucocorticoides, inhibidores de calcineurina (CNI): ciclosporina y tacrolimus, e inhibidores de mTOR: sirolimus y everolimus) Además, influyen las características del receptor (edad, sexo, aumento de peso, HTA previa, producción de renina o catecolaminas de los riñones nativos) y del donante (edad avanzada, sexo femenino, HTA, y lesiones de cronicidad) (26)(30)(31).

La HTA como factor de progresión de la ERC en TR si bien parece ser obvia, sigue siendo un gran objetivo de investigación. Mallamaci y colaboradores observaron que la Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA) es un potente predictor de la progresión de la ERC en TR (32). Las guías proponen cifras de control objetivo de PA <130/80 mmHg con el propósito de disminuir el riesgo de ECV, la progresión de ERC y la muerte del individuo. Sin embargo, el nivel

de PA objetivo es controversial, porque existen estudios randomizados que no evidencian que un objetivo de PA menor a 125/75 mmHg agregue protección (32).

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAII) en pacientes con TR es cada vez más frecuente (33). Los efectos cardioprotectores y renoprotectores del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la población general y en pacientes con ERC hacen que el uso de estos agentes sea planteado en trasplantados renales, aunque los datos en esta población son limitados hasta el momento (30)(33)(34).

2.6.1 Control de la glicemia en Diabetes Mellitus y progresión de la ERC

La nefropatía diabética es una de las principales causas de ERC y de ingreso en diálisis (35). La Diabetes Mellitus (DM) y DM post trasplante (DMPT) son dos entidades cada vez más frecuentes en el TR y su importancia radica en que cualquiera de las dos condiciones, compromete el injerto y la supervivencia del paciente (36).

La DMPT ocurre en aproximadamente un tercio de pacientes trasplantados, con una tasa de variación del 7 al 46% (37). Se desarrolla principalmente por el incremento de la resistencia a la insulina por parte de los tejidos periféricos y el déficit relativo en la secreción de esta hormona por las células beta del páncreas, secundario a inmunosupresores y otros factores.

El adecuado control de la glicemia y hemoglobina glicosilada(HbA1c) determina menor progresión de la ERC(37). El objetivo actual es lograr una HbA1c < 7.0%). Sin embargo, estudios recientes resumidos en un metanálisis Cochrane demuestra que un control fino de la glicemia (con HbA1c <7.0%) aumenta la frecuencia de eventos de hipoglicemia y complicaciones, sobre todo en los adultos mayores (37). Por tanto, el objetivo de glicemia y HbA1c es un tema de debate y probablemente distinto en DM tipo1 y 2.

2.6.3: Control de la dislipemia y progresión de la ERC

La dislipemia es un trastorno de los lípidos en sangre, la cual se caracteriza por el aumento de los niveles de colesterol (colesterol cLDL >100 mg/dl), disminución del cHDL (<40mg/dl en varones y < 46 mg/dl en mujeres) e incremento de los triglicéridos (TG >200 mg/dl), siendo un factor de riesgo aterosclerótico y de ECV (38).

En RTR la dislipemia es un hallazgo frecuente, en donde históricamente la prevalencia era superior al 80% (39). Sin embargo, datos recientes con menor uso de esteroides evidencian una prevalencia de 44% (40)(41). El 40% de los RTR recibe tratamiento hipolipemiente (40).

Las estatinas son los fármacos antilipémicos más usados que reducen el cLDL y los ECV, aunque no se ha demostrado un claro efecto nefroprotector con diferencias entre los estudios (42). Un

ensayo clínico aleatorizado en pacientes RTR, comparó estatinas (fluvastatina) con placebo(43), demostrando reducciones significativas en eventos cardíacos mayores pero sin diferencias en la supervivencia del injerto entre los grupos (43). Otros estudios informan que las estatinas tienen un efecto renoprotector además de disminuir la hipercolesterolemia, mostrando también efectos pleiotrópicos que pueden contribuir a sus beneficios cardiovasculares, incluyendo propiedades antiinflamatorias y modulación de la función endotelial (44).

2.6.4: Proteinuria y progresión de la ERC

La proteinuria, definida como la excreción renal de proteínas superior a la normal, es un marcador temprano y sensible del daño renal en la ERC (4). La excreción de proteínas en orina en 24hs es el patrón oro para la evaluación cuantitativa de proteinuria siendo los valores normales de la misma de <300 mg/día y de albuminuria <30 mg/día (45) (4). Se acepta para el control de la ERC el índice proteinuria/creatininuria en muestra de orina aislada, mientras que el examen de orina con cuantificación en g/L es el parámetro con mayor variabilidad (46).

Se destaca la importancia de la proteinuria, ya que independientemente de su origen, no sólo es un marcador de lesión renal progresiva, sino que también contribuye a la progresión de la disfunción renal y a la fibrosis (47).

La proteinuria se observa de forma frecuente inmediatamente después del trasplante, puede provenir de los riñones nativos o del aloinjerto (48) probablemente como consecuencia de lesión por isquemia-reperfusión. En ambos casos la proteinuria tiende a caer después de un trasplante de riñón exitoso, alcanzando niveles casi normales en unas semanas (49). Por otro lado, la persistencia o aparición tardía de proteinuria representa un signo de lesión (50). Las tres causas más comunes de proteinuria después del TR son lesiones crónicas del injerto, glomerulopatía recurrente/de novo y nefrotoxicidad relacionada con fármacos (Everolimus y sirolimus)(21). La edad, la obesidad, la HTA contribuyen al desarrollo de la proteinuria postrasplante (51).

Se ha demostrado que los fármacos que interfieren con el SRAA (IECA/ARAI) reducen la proteinuria y la progresión de la ERC en modelos experimentales y en pacientes con nefropatías crónicas (47). Sin embargo, su uso en el trasplante como nefroprotector no se ha demostrado en todos los estudios (52).

2.6.5: Acidosis metabólica y progresión de la ERC

La acidosis metabólica crónica (AMC) se define por disminución de bicarbonatemia y pH en sangre, asociado con una disminución proporcional de la presión parcial de dióxido de carbono en sangre (PaCO₂)(53). La AMC es una consecuencia de la ERC y se observa con mayor frecuencia en las etapas finales de la misma (54). Varios datos experimentales y clínicos indican que la

acidosis metabólica tiene efectos directos sobre el riñón generando una disminución del filtrado glomerular, injuria tubular (55) y transición epitelio-mesenquimal (54).

Desde los comienzos de los trasplantes renales, se ha observado la acidosis metabólica(56). Sin embargo, no siempre se incluyó su valoración en las rutinas del paciente trasplantado (53). La prevalencia real de la AMC en RTR es difícil de definir ya que muy pocas publicaciones lo reportan, pero en la revisión narrativa de Messa y colaboradores (2015), informa una prevalencia que va del 11-50%.

Los tratamientos utilizados generalmente para la AMC son dieta hipoproteica, sales de citrato y la adición de bicarbonato. El beneficio de los efectos ocasionados por la corrección de la acidosis metabólica en todos los estadios de la ERC tiene gran evidencia científica, pero no en pacientes RTR (57). Sin embargo, aunque existe poca información sobre este tema en RTR, en la práctica clínica se corrige la acidosis metabólica cuando la bicarbonatemia es inferior a 22 mmol/L (53).

2.6.6: Ácido úrico y progresión de la ERC

La uricemia aumenta a medida que progresa la ERC. Se ha planteado la hipótesis de que a mayores niveles de ácido úrico, la progresión de la enfermedad renal se acelera. Sin embargo, hasta el momento ningún estudio lo ha confirmado (58).

2.6.7 Obesidad y progresión de la ERC

La obesidad, definida por un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m², es una epidemia mundial, reconocida por producir un impacto significativo a nivel multiorgánico tanto en individuos de la población general como en RTR (59). Sin embargo, los efectos que perjudican al receptor y al aloinjerto, no están del todo aclarados.

Actualmente, se acepta que la obesidad puede determinar por sí misma enfermedad renal crónica. Esta puede ser el resultado de una combinación de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, tales como hiperfiltración, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, e injuria renal asociada a citoquinas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo, resistencia periférica a la insulina, etc.(12-14). También hay evidencia de que la obesidad puede alterar el metabolismo y biodisponibilidad de fármacos inmunosupresores (16).

La obesidad determina mayor progresión de la ERC en riñones nativos (60). En RTR, un metaanálisis realizado por CJ. Hill y col. comparó individuos obesos con normopeso, y concluyeron que la obesidad determina mayor probabilidad de retraso de la función del injerto y pérdida tardía del mismo (59).

3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN La investigación en trasplante renal a nivel mundial y en Uruguay se ha centrado en factores inmunológicos que afectan la supervivencia de los

injertos renales, contando hasta el momento con pocos estudios de los factores no inmunológicos en el TR. Dado que estos últimos tienen un papel importante en progresión en riñones nativos, parece claro que puedan jugar un rol en la progresión de la ERC en riñones trasplantados (4). En un estudio español multicéntrico realizado en pacientes trasplantados por Campistol J. y col., se demostró un bajo control guiado por los objetivos KDIGO de la hipertensión arterial, glicemia y colesterolemia(20). En este mismo estudio, cuando se le consultó al médico sobre la percepción del control clínico, los médicos consultados contestaron que el porcentaje de pacientes controlados era de 80-90%, mientras que el control por parámetros objetivos fue solo de 40 a 60% (20). Es así, que si la percepción de los médicos es mejor de lo que ocurre en la realidad, es probable que dichos factores no estén del todo controlados.

En Uruguay, se conoce la prevalencia en riñones nativos del control de dichos factores siguiendo los objetivos KDIGO gracias al Programa Nacional de Salud Renal (PSR). Sin embargo, se desconoce el porcentaje de pacientes controlados en receptores de trasplante renal. Por tanto, es de interés conocer la realidad nacional para mejorar la calidad de atención de los pacientes, ya que el control clínico de estos factores en la ERC en riñones nativos enlentece la velocidad de progresión. Por tanto, en esta investigación se propuso estudiar los factores de progresión no inmunológicos de la ERC en receptores de TR y su relación con el cambio en el IFG anual.

4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general: Evaluar el control de los factores no inmunológicos en la ERC en receptores de trasplante renal asistidos en el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas en el año 2016.

Objetivos específicos

- Calcular la prevalencia de los diferentes estadios de la Enfermedad Renal Crónica en la población de estudio en 2016.
- Calcular la variación del índice filtrado glomerular entre 2016 y 2015.
- Estudiar el porcentaje de pacientes con control de los factores no inmunológicos según los objetivos de las Guías de Práctica Clínica KDIGO.
- Comparar el control de los factores no inmunológicos en 2016 entre los subgrupos de la población con delta FG 2016-2015 estabilizado y no estabilizado.
- Identificar factores inmunológicos y no inmunológicos en 2016 que se relacionen con el delta FG 2016-2015 no estabilizado.
- Estimar la diferencia del control de los factores no inmunológicos en 2016 según las guías KDIGO entre los pacientes del Programa Nacional de Salud Renal de Uruguay y la población de estudio.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de Estudio

Estudio descriptivo de corte transversal, unicéntrico.

5.2 Población y muestra

Todos los pacientes receptores de trasplante renal en seguimiento en el Hospital de Clínicas de Montevideo que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión: trasplante realizado en el Hospital de Clínicas con al menos 1 año post-trasplante, mayores de 18 años que hayan otorgado el consentimiento informado y que hayan presentado al menos 2 controles en el periodo 2015-2016, separados por 1 año. Se descartó del análisis los pacientes en el primer año post-trasplante, dado que en el mismo coexisten eventos agudos: rechazo del injerto, toxicidad e infecciones que alteran la creatinina sérica.

Criterio de exclusión: pacientes con trasplante combinado (reno-hepático y reno-páncreas), pacientes con TR que en el periodo 2015-2016 cursando embarazo, injuria renal aguda o ausencia de datos de creatinina.

5.3 Obtención de datos

Los datos se obtuvieron a través de la revisión de las historias clínicas, tomando para el análisis un control entre junio y diciembre del 2016. Las Historias clínicas de Trasplante renal cuentan con una planilla estructurada de recolección de datos tanto del receptor (Anexo 1) como del donante (Anexo 2), lo que permitió disminuir el sesgo de información.

Se registraron variables relacionadas con el donante y receptor: edad, sexo, raza, IMC, número de incompatibilidades de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), nefropatía de base (glomerulopatía, nefropatía tubulointersticial, nefropatía diabética, nefropatía vascular, poliquistosis renal y otras), tiempo en diálisis, tiempo post-trasplante, tipo de donante (cadavérico/vivo), episodios de injuria renal aguda (IRA) y episodios de rechazo agudo del receptor. Relacionadas con el acto quirúrgico: tiempo de isquemia fría. Factores no inmunológicos de progresión de la ERC en 2016: cifras de presión arterial, glicemia, colesterol, triglicéridos, proteinuria, bicarbonatemia venosa, calcemia, fosforemia, hormona paratiroidea (PTH), hemoglobina y el tratamiento con IECA/ ARA II, estatinas, bicarbonato, EPO e inmunosupresores (Tacrolimus, Ciclosporina, Micofenolato, Everolimus, Prednisona). Creatininemia en 2015 y 2016.

5.4 Definición de las variables

Se definió IRA como el aumento en la creatinina sérica mayor o igual a 0.3 mg/dl en 48hs. Se definieron y categorizaron las variables necesarias para la investigación ver Anexo 3.

Se definió tiempo de isquemia fría como el tiempo desde el fin de la perfusión del injerto durante la extracción hasta el inicio de la reperfusión durante el trasplante en el receptor.

Para el diagnóstico de los episodios de rechazo agudo se consideraron sólo aquellos diagnosticados por biopsia renal del injerto, según la clasificación de BANFF vigente (61)(62).

Se definió donante de criterio expandido como aquel mayor a 60 años o edad mayor a 50 años con 2 o más factores de riesgo (HTA, DM, obesidad y tabaquismo).

Se utilizó para valorar la función renal la estimación del IFG con la fórmula CKD-EPI <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>. Se valoró el cambio del IFG en un año (delta IFG) tomando los valores de creatinina sérica de los años 2015 y 2016 para estimar la progresión de la ERC en los RTR al momento del estudio. Delta (Δ) FG= IFG 2016 – IFG 2015. La variable proteinuria se utilizó en g/l dado que menos del 50% de los pacientes presentaron la variable en g/día o g/g. Se consideró la proteinuria en objetivo de control < 0.5 g/l.

Se utilizó el informe 2014 del Programa Nacional de Salud Renal (PSR) de Uruguay para observar la diferencia del control de factores no inmunológicos en la ERC entre riñones nativos y trasplantados (63). El informe del PSR del año 2014 incluye datos de seguimiento de 5330 pacientes de asistencia del sector público y privado, de los cuales más del 90% se encuentra en etapa 2 y 3 de la ERC.

Para valorar el estado nutricional de los RTR se utilizó el IMC. Se definieron 4 categorías según el IMC: bajo peso (< 18,5 Kg/m²), normopeso (18,5- 24,99 Kg/m²), sobrepeso (25-29,99 Kg/m²), obesidad (30-39,99 Kg/m²) y obesidad mórbida (> 40 Kg/m²).

Se utilizaron los objetivos de las guías KDIGO como los valores recomendados en cada uno de los factores no inmunológicos, por debajo de los cuales se consigue su óptimo control, los cuales son: presión arterial: < 130/80 mmHg, proteinuria: < 1 g/día, LDL: < 100 mg/dl o 70 mg/dl, triglicéridos: < 200 mg/dl, bicarbonatemia venosa: < 22 mg/dl, PTHi: < 150 pg/ml, fosforemia: < 5,5 mg/dl, bloqueo del eje renina angiotensina aldosterona: uso de inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) o antagonistas de la angiotensina II (ARAI).

5.5 Análisis por subgrupos

Se clasificaron los pacientes según estadios de ERC (KDIGO: 1, 2, 3a, 3b, 4 y 5), establecidos por filtrado glomerular en ml/min/m², como es descrito anteriormente en el marco teórico (4). Se analizó el porcentaje de control de los factores no inmunológicos guiados por objetivos KDIGO, en todos los estadios.

Para el análisis, se dividió a la población en dos subgrupos según el delta FG 2016-2015:

- **ERC con Δ FG no estabilizado:** Δ menor o igual a -1ml/min/1.73m² 2016-2015.

- **ERC con Δ FG estabilizado:** Δ FG mayor a $-1 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 2016-2015 (17).

5.6 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 11 en colaboración con la cátedra de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, UDELAR. Para evaluar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se valoraron con la media y el desvío estándar. Las variables cualitativas se valoraron con el número absoluto y el porcentaje. Las variables cualitativas 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 utilizaron 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 utilizó el test de U-Mann-Whitney (en caso de 2 grupos) o Kruskal–Wallis (en caso de comparaciones múltiples). Se consideró como significativo un valor $p < 0.05$.

5.7 Aspectos Éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de Investigación del Hospital de Clínicas, se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. Todos los investigadores firmaron un contrato en donde se comprometieron a mantener la confidencialidad. Se obtuvo información retrospectiva de registros médicos, utilizando los equipos informáticos del centro hospitalario para el procesamiento y análisis de datos, se anonimizaron los mismos y con clave de entrada para el acceso. El manejo de dicha información se realizó en estricta confidencialidad, resguardando el interés individual. Las variables utilizadas fueron las que requiere el médico tratante para la toma de decisiones.

6. RESULTADOS

De 226 trasplantes renales realizados en la institución desde enero del 2000 a diciembre 2015, se incluyeron 128 pacientes por cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, como se observa en la Figura 1.



Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes. TR: trasplante renal. IRA: injuria renal aguda.

6.1 Datos demográficos

En la Tabla 1 se resumen las características demográficas del total de la población y de los subgrupos utilizados para el análisis (estabilizados y no estabilizados). La edad promedio al trasplante del total de la población fue de 42.6 años, con un rango entre 16 y 72, siendo la mayoría de raza blanca (94.5%). No se encontró un predominio en cuanto al sexo. El donante cadavérico superó al vivo, presentándose en un 90% de los casos. En cuanto a la patología de base del receptor la variedad más frecuente fue la glomerulopatía en un 36% del total. Siguiéndole en frecuencia, la categoría “otros” que incluye etiología incierta, amiloidosis, sarcoidosis, vasculitis y tóxicas, entre otras. La media del IFG actual fue de 62,5 mL/min/1,73 m² y el delta IFG 2016-2015 fue en promedio de -1,95. En el tratamiento inmunosupresor, se observó una mayor utilización de Prednisona, Micofenolato y Tacrolimus.

Se analizaron las subpoblaciones de estabilizados y no estabilizados según el delta IFG en 2016-2015. Las características demográficas fueron similares en ambos subgrupos, excepto la edad, el IFG, el delta IFG 2016-2015, los episodios de IRA y en el uso de ciclosporina. El grupo de no estabilizados tuvo menor edad en promedio, menor IFG, mayor delta IFG, menor uso de ciclosporina y más episodios de IRA. El porcentaje de pacientes con glomerulopatía como nefropatía de base fue mayor (43,9% vs. 27,4%).

| Tabla 1. Características demográficas | | | |
|--|------------------|--|---|
| | Total | No estabilizados (ΔIFG 2016-2015 ≤ - 1ml/min/año) | Estabilizados (ΔIFG 2016-2015 ≥ - 1ml/min/año) |
| N (%) | 128 | 66 (51.5) | 62 (48.5) |
| Edad al TR (media ± DE) | 42.6 ± 12.9 | 40 ± 12.3 | 45 ± 13.1* |
| Sexo femenino, n (%) | 67 (52.3) | 34 (51.5) | 33 (53.2) |
| Raza blanca, n (%) | 121 (94.5) | 61 (92.4) | 60 (96.8) |
| Nefropatía de base-n (%) | | | |
| Glomerulopatía | 46 (36) | 29 (43.9) | 17 (27.4) |
| N.tubulointersticial | 17 (13.2) | 10 (15.2) | 7 (11.3) |
| N. diabética | 14 (11) | 4 (6.1) | 10 (16.1) |
| N. vascular | 16 (12.5) | 6 (9.1) | 10 (16.1) |
| Poliquistosis renal | 10 (7.8) | 5 (7.6) | 5 (8.1) |
| Otros | 25 (19.5) | 12 (18.2) | 13 (21) |
| Tiempo en diálisis, meses (media ± DE) | 72,3 ± 64 | 66 ± 57 | 78 ± 70 |
| Donante cadavérico- n (%) | 116 (90.6) | 61 (92.4) | 55 (88.7) |
| Tiempo post-TR, años (media ± DE) | 6,3 ± 4 | 6,4 ± 3,5 | 6,2 ± 4,5 |
| IFG actual (mL/min/1,73 m ²), (media ± DE) | 62,5 ± 23,4 | 56.6 ± 22 | 68.6 ± 22* |
| Delta IFG 2016-2015 (mL/min/1,73 m ²), (media ± DE) | - 1,95 ± 10,5 | -9,3 ± 7,5 | 5,8 ± 6,7* |
| IRA del receptor | 24 (18.7) | 17 (25.8) | 7 (11.3)* |
| Tratamiento inmunosupresor | | | |
| Tacrolimus, n (%) | 107 (83,6) | 59 (89) | 48 (77,4) |
| Ciclosporina, n (%) | 17 (13,3) | 4 (6,2) | 13 (21,3) * |
| Micofenolato, n (%) | 117 (91) | 61 (92) | 56 (90) |
| Everolimus, n (%) | 8 (6,3) | 5 (7,6) | 3 (4,8) |
| Prednisona, n (%) | 126 (98,4) | 65 (98,5) | 61 (98,4) |

IFG: Índice de filtrado glomerular. ΔIFG 2016-2015: IFG 2016 - IFG 2015. TR: trasplante renal. DE: desvío estándar. N.: nefropatía. RA: rechazo agudo. IRA: injuria renal aguda. * valor p < 0.05.

6.2 Control de los factores “no inmunológicos” según estadios de la ERC post-trasplante

Se clasificó a la población en 5 estadios de la ERC según KDIGO, observando que el 75% de la población se encontraba en los estadios 2 y 3 (Tabla 2). Se analizó el control de los factores no inmunológicos según objetivos KDIGO. En los estadios 1, 2 y 3 se observó mayor porcentaje de pacientes con delta IFG estabilizado y mayor control de PAS, PAD, CT y LDL. A mayor estadio de la ERC aumentó la presencia de proteinuria, siendo significativa esta diferencia. En los estadios 2 a 4 el uso de IECA y/o ARA II fue entre 50 y 60%, mientras que en el estadio 1 el porcentaje fue de 26%.

Tabla 2: Control de los factores "no-inmunológicos" guiados por objetivos KDIGO según estadio de la ERC post-trasplante

| | Categoría de la ERC | | | | | | |
|--|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|---------|
| | 1 | 2 | 3a | 3b | 4 | 5 | valor-p |
| N (%) | 19 (14,8) | 48 (37,5) | 30 (23,4) | 18 (14,1) | 12 (9,4) | 1 (0,8) | |
| Delta IFG 2016-2015 estabilizado (IFG 2016-2015 > - 1 ml/min/año), n (%) | 13 (68.4) | 25 (52.1) | 15 (50) | 7 (38.9) | 2 (16.7) | 0 | 0.082 |
| PAS < 130 mmHg, n (%) | 10 (52.6) | 27 (56.2) | 12 (40) | 6 (33.3) | 4 (33.3) | 0 | 0.348 |
| PAD < 80 mmHg, n (%) | 14 (73.7) | 35 (72.9) | 18 (60) | 11 (61.1) | 6 (50) | 1 (100) | 0.536 |
| CT < 200 mg/dl, n (%) | 8 (44.4) | 28 (58.3) | 18 (64.3) | 12 (66.7) | 10 (83.3) | 1 (100) | 0.331 |
| LDL < 100 mg/dl, n (%) | 8 (44.4) | 19 (41.3) | 16 (59.3) | 9 (50) | 3 (27.3) | 1 (100) | 0.395 |
| Proteinuria < 0,5 g/1, n (%) | 19 (100) | 42 (87.5) | 30 (100) | 15 (83.3) | 8 (66.7) | 0 | 0.001* |
| IECA y/o ARA II, n (%) | 5 (26.3) | 29 (60.4) | 16(53.3) | 9 (50) | 7 (58.3) | 0 | 0.174 |

ERC: Enfermedad renal crónica. IFG: Índice de filtrado glomerular. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. CT: Colesterol total. LDL: Lipoproteína de baja densidad. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonista de receptores de angiotensina II. * valor p < 0.05.

6.3 Control de los factores "no-inmunológicos" en riñones nativos y en TR.

En la Figura 2 se observa el control de los factores no inmunológicos en la ERC en trasplante y en riñones nativos de pacientes incluidos en el Programa Nacional de Salud Renal de Uruguay - Informe 2014 (PSR). No se realizaron pruebas estadísticas comparando ambos grupos debido a que sólo se utilizaron los datos de acceso público del informe. En los pacientes trasplantados se observó un mayor porcentaje de pacientes que cumplen con los objetivos KDIGO en las categorías de: PAS (<130 mmHg), PAD (<80 mmHg) y bicarbonato (HCO_3^- >22 mEq/L) y un menor control en las categorías de: IMC (18.5-25 Kg/m²), CT (<200mg/dL) y LDL (<100mg/dL). Además, se observó un menor porcentaje de pacientes con delta IFG anual estabilizado. En cuanto a la bicarbonatemia venosa, sólo 70 pacientes contaban con datos, de los cuales, 53 se incluyen en el subgrupo estabilizado y los 17 restantes en el no estabilizado.

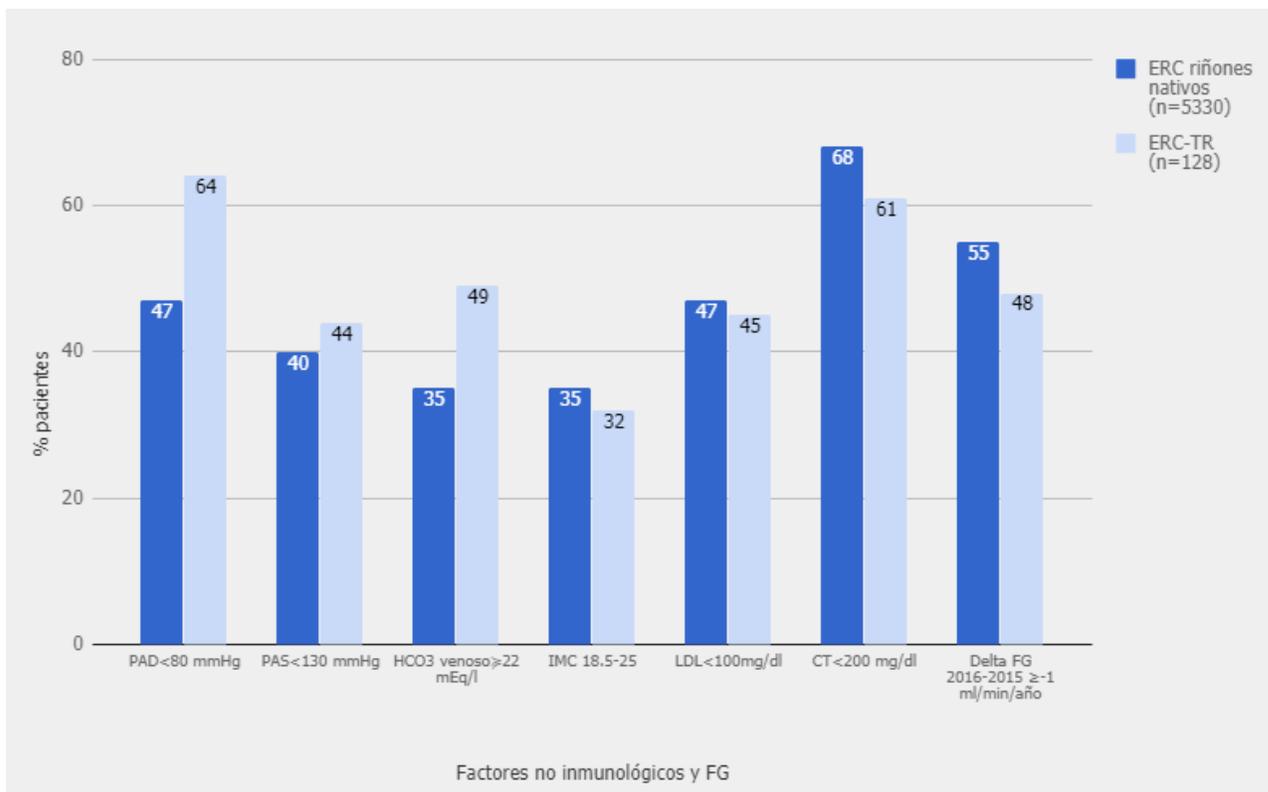


Figura 2: Control de los factores no inmunológicos en riñones nativos y en TR. Datos de la ERC en riñones nativos del PSR-Informe 2014. ERC: Enfermedad renal crónica. TR: Trasplante renal. FG: filtrado glomerular. PAD: Presión arterial diastólica. PAS: Presión arterial sistólica. HCO3: Bicarbonato. IMC: índice de masa corporal. LDL: Lipoproteína de baja densidad. CT: Colesterol total. FG estabilizado: Delta IFG < -1 ml/min/año.

6.4 Factores inmunológicos y “no inmunológicos” de progresión y repercusiones de la ERC en pacientes con delta IFG 2016-2015 estabilizado y no estabilizado.

En la tabla 3, se observa la comparación entre el grupo de estabilizados y no estabilizados de los factores inmunológicos y “no inmunológicos” de progresión y repercusiones de la ERC. El número de pacientes en ambas subpoblaciones fue similar. Con respecto a los factores inmunológicos se analizaron el número de incompatibilidades del sistema HLA (A, B y DR), glomerulopatías de novo o recurrentes, el número de episodios de rechazo en el 2015 y haber presentado algún episodio de rechazo post-trasplante. No se encontraron diferencias significativas, aunque en el grupo de no estabilizados el número de episodios de rechazo fue mayor. De los factores no inmunológicos se analizó en cada subpoblación la media y el desvío estándar de las variables: PAS/PAD, proteinuria, HDL, TG, CT, LDL, IMC y bicarbonatemia. En los no estabilizados se observó que el IMC fue significativamente mayor (27.4 vs. 25.2). De las repercusiones de la ERC se compararon las variables hemoglobina, calcio, fósforo, PTH, uricemia,

y albuminemia; la uricemia fue mayor de forma significativa en los no estabilizados (6.4 vs. 5.5). Las medias de los factores restantes no difirieron en ambos subgrupos.

Tabla 3: Factores inmunológicos y no inmunológicos de progresión y repercusiones de la ERC según Delta IFG 2016-2015 estabilizado y no estabilizado.

| | No estabilizados (Δ IFG 2016-2015 \leq -1ml/min/año) | Estabilizados(Δ IFG 2016-2015 \geq -1ml/min/año) | valor p |
|--|--|--|---------------|
| N (%) | 66 (51.5) | 62 (48.5) | |
| Factores inmunológicos de progresión de la ERC | | | |
| Incompatibilidades HLA, media \pm DE | 2,86 \pm 1,26 | 2,89 \pm 1,39 | 0,318 |
| Mismatch HLA A 0/1/2 (%) | 21,5/ 55,4/ 23,1 | 12,9/ 67,7/ 19,4 | 0,307 |
| Mismatch HLA B 0/1/2 (%) | 20/ 50,8/ 29,2 | 25,8/ 45,2/ 29 | 0,713 |
| Mismatch HLA DR 0/1/2 (%) | 40 / 44,6 / 15,14 | 34,4/ 50,8/ 14,8 | 0,769 |
| Episodio de RA en 2015, n (%) | 5 (7,7) | 4 (6,6) | 0,805 |
| Algún episodio de RA post-TR, n (%) | 14 (21,2) | 8 (12,9) | 0,247 |
| Glomerulopatía recidiva o <i>de novo</i> n (%) | 1 (1,5) | 3(4,9) | 0,286 |
| Factores no inmunológicos de progresión de la ERC | | | |
| PAS (mmHg) (media \pm DE) | 129 \pm 18 | 128 \pm 18 | 0,618 |
| PAD (mmHg) (media \pm DE) | 72 \pm 13 | 69 \pm 11 | 0,129 |
| Proteinuria (g/L) (media \pm DE) | 0.14 \pm 0.35 | 0.15 \pm 0.38 | 0,815 |
| IMC pre-trasplante (Kg/m ²) (media \pm DE) | 23,8 \pm 7,7 | 23,4 \pm 7,3 | 0.65 |
| IMC post-trasplante (Kg/m ²)(media \pm DE) | 27.4 \pm 5.6 | 25.2 \pm 5.9 | 0,035* |
| LDL (mg/dL) (media \pm DE) | 108 \pm 37 | 106 \pm 41 | 0,682 |
| Colesterol Total (mg/dL) (media \pm DE) | 186 \pm 50 | 189 \pm 44 | 0,783 |
| Triglicéridos (mg/dL) (media \pm DE) | 167 \pm 50 | 144 \pm 64 | 0,468 |
| HDL (mg/dL) (media \pm DE) | 49 \pm 17 | 52 \pm 15 | 0,237 |
| Bicarbonatemia (mEq/L) (media \pm DE) | 22 \pm 4 | 22 \pm 3 | 0,641 |
| IECA o ARA II, n (%) (media \pm DE) | 34 (51,1) | 32 (51,6) | 0,991 |
| Repercusiones de la ERC | | | |
| Hemoglobina (g/dL) (media \pm DE) | 12.9 \pm 1.6 | 12.9 \pm 1.7 | 0,864 |
| Calcio (mg/dL) (media \pm DE) | 9.4 \pm 1.4 | 9.6 \pm 0.9 | 0,302 |

| | | | |
|--------------------------------|------------|------------|---------------|
| Fósforo (mg/dL) (media ± DE) | 3.5 ± 0.93 | 3.3 ± 0.58 | 0,084 |
| PTH (pg/mL) (media ± DE) | 165 ± 162 | 121 ± 87 | 0,386 |
| Uricemia (mg/dL) (media ± DE) | 6.4 ± 1.7 | 5.5 ± 1.5 | 0,008* |
| Albuminemia (g/L) (media ± DE) | 4.1 ± 0.4 | 4.3 ± 0.8 | 0,651 |

ERC: Enfermedad renal crónica. IFG: Índice de filtrado glomerular. DE: Desvío estándar. HLA: Antígenos leucocitarios humanos. RA: Rechazo agudo. TR: Trasplante renal. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PTH: hormona paratiroidea. IMC: índice de masa corporal. LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonista de receptores de angiotensina II. Mismatch: incompatibilidad en el sistema HLA* valor $p < 0.05$.

6.5 Categorías del IMC pretrasplante y postrasplante en las subpoblaciones de estabilizados y no estabilizados. En la Tabla 4 se comparó el IMC pre y post trasplante en cada subpoblación. Dentro del subgrupo no estabilizados se observó un aumento significativo del IMC postrasplante con respecto al pretrasplante (27 vs. 23). En el grupo estabilizado, aumentó el IMC postrasplante pero sin diferencias significativas. Se analizó la distribución de los pacientes según la categoría del IMC, tabla 4. Se observó un aumento del porcentaje de pacientes con sobrepeso/obesidad en el post-trasplante con respecto al pretrasplante en el grupo de estabilizado y no estabilizado, sin diferencias significativas. Se constató un aumento de peso al año postrasplante de $1,3 \pm 8,1$ kg en promedio. El aumento de peso desde el pre trasplante al momento actual fue en promedio de $4,6 \pm 8,3$ kg.

| Tabla 4: Categorías IMC pre y post-trasplante | | | | |
|---|-----------------|---------------|---------------|---------------|
| | No Estabilizado | | Estabilizado | |
| | Pretrasplante | Postrasplante | Pretrasplante | Postrasplante |
| IMC media ± DE | 23,8 ± 7,7 | 27,4 ± 5,6* | 23,4 ± 7,3 | 25,2 ± 5,9 |
| Bajo peso (<18,5), n (%) | 9 (13,8) | 1 (1,5) | 9 (14,5) | 4 (6,5) |
| Normopeso (18,5 - 24,9), n (%) | 26 (40) | 20 (30,8) | 28 (45,2) | 24 (38,7) |
| Sobrepeso (25 - 29,9), n (%) | 21 (32,33) | 29 (44,6) | 15 (24,2) | 20 (32,3) |
| Obesidad (30 - 39,9), n (%) | 8 (12,3) | 14 (21,5) | 9 (14,5) | 14 (22,6) |
| Obesidad mórbida (≥ 40), n (%) | 1 (1,5) | 1 (1,5) | 1 (1,6) | 0 |

IMC: índice de masa corporal. * $p < 0,05$ pretrasplante vs. post-trasplante

6.6 Uso de antihipertensivos y estatinas según IMC

En la tabla 5 se presenta las categorías del IMC comparadas con el uso de antihipertensivos y estatinas. Se observó una tendencia al aumento del uso de antihipertensivos en pacientes con sobrepeso y obesidad. El uso de IECA y/o ARA II en pacientes con normopeso fue de 42,2% mientras que en la categoría obesidad fue del 80%. En cuanto al número de antihipertensivos, en obesos se observó una mayor proporción de individuos que utilizaron hasta 3 antihipertensivos. El uso de las estatinas, fue mayor a medida que aumentó el IMC.

| Tabla 5: Uso de Antihipertensivos y estatinas según IMC | | | | | |
|---|-------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|-------------|
| | Bajo peso (<18,5) | Normopeso (18,5 - 24,9) | Sobrepeso (25 - 29,9) | Obesidad (>30) | Valor P |
| IECA y/o ARA II, n (%) | 1 (25) | 19 (42,2) | 22 (44,9) | 24 (80) | 0,05 |
| Nº antihipertensivos | | | | | |
| 0, n (%) | 3 (75) | 13 (29,5) | 10 (20,4) | 4 (13,3) | 0,161 |
| 1, n (%) | 1 (25) | 20 (45,5) | 22 (44,9) | 10 (33,3) | |
| 2, n (%) | 0 (0) | 7 (15,9) | 13 (26,5) | 8 (26,7) | |
| 3, n (%) | 0 (0) | 3 (6,8) | 3 (6,1) | 6 (20) | |
| 4, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2) | 2 (6,7) | |
| 5, n (%) | 0 (0) | 1 (2,3) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Estatinas n (%) | 1 (25) | 13 (29,5) | 17 (34,7) | 15 (50) | 0.310 |

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonista de receptores de angiotensina II. Nº: número.

6.7 Factores no inmunológicos de progresión de la ERC según categorías del IMC.

La figura 3 muestra el promedio de los factores no inmunológicos de progresión de la ERC según las categorías del IMC. Se observó que la PAS y PAD en obesidad son significativamente mayores que en las categorías de bajo y normopeso. Asimismo, se observó una tendencia que a mayor IMC mayores cifras de PAS Y PAD.

Las categorías de sobrepeso/obesidad presentan niveles mayores tanto del colesterol total, LDL, como de TG con respecto al normopeso, sin ser esta diferencia significativa.

Los pacientes de bajo peso presentan control de todos los factores no inmunológicos analizados, según objetivos KDIGO. En cuanto a la proteinuria sólo se contó con datos g/d o g/g en menos del 50 % del total de pacientes. Por tanto se utilizó la proteinuria del examen de orina en g/l, teniendo en cuenta que los objetivos KDIGO se rigen en unidades de g/día.

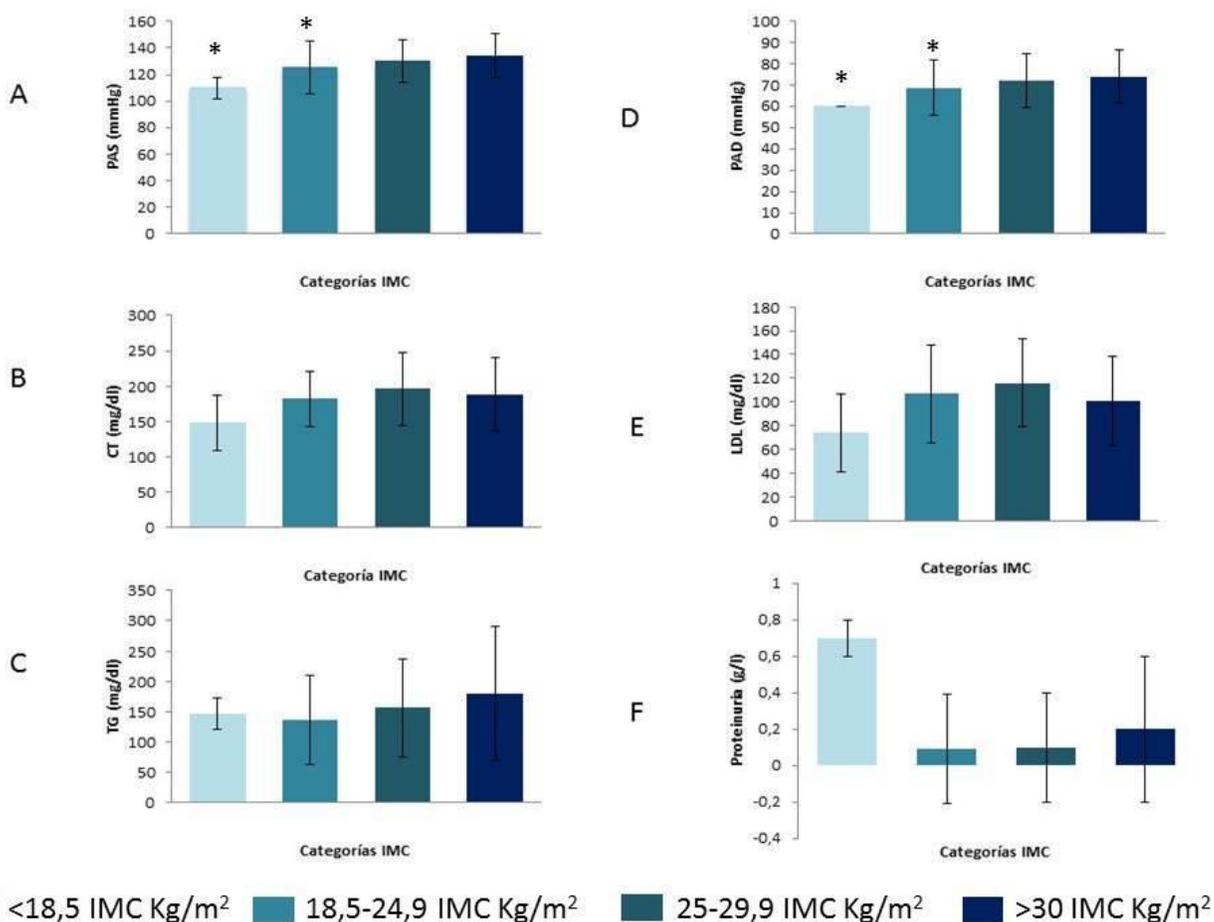


Figura 3: Control de factores no inmunológicos según el IMC * p < 0,05 vs obesidad. IMC: índice de masa corporal. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. CT: Colesterol total. LDL: Lipoproteína de baja densidad. TG: Triglicéridos.

6.8 Discusión Este estudio constituye el primer análisis en Uruguay del control de los factores no inmunológicos en la ERC en receptores de trasplante renal. En la población estudiada, el 75% de los individuos se encontró en estadio 2 y 3 de la ERC. Este hecho es diferente de otros estudios donde la mayor parte de los pacientes se encuentran en estadio 3 al año post- TR (20). Estudios realizados en la ERC de riñones nativos demostraron que el delta IFG anual es mayor en estadios avanzados cuando el IFG es menor a 45 ml/min/1.73m² (17). En este estudio, la subpoblación de pacientes no estabilizados, que tuvo la menor media del IFG (56.6± 22 ml/min/1.73m²) se halló por encima de 45 ml/min/1.73m². La prevalencia del control de los factores no inmunológicos fue diferente entre los estadios de la ERC. En los estadios más precoces se observó un mayor control según los objetivos KDIGO comparado a los estadios más avanzados. Este hecho es similar a lo que ocurre en la ERC de riñones nativos (17). Sin embargo, la mayoría de las variables presentaron un porcentaje

bajo de individuos controlados, entre 40 a 60%. El porcentaje de pacientes controlados fue similar a lo que se observó en los pacientes incluidos en el PSR, variando solo en un 10% en más y en menos en los distintos factores. Asimismo es el reportado en otras series internacionales (20). Se destaca que en los estadios de la ERC más avanzados aumenta la proteinuria de forma significativa. No obstante, no se puede concluir si dicho aumento es causa o consecuencia de la progresión de la ERC, sabiendo que en la literatura se describe como principal factor de regresión de la ERC una baja proteinuria (23). Se estudiaron los factores inmunológicos y no inmunológicos según el delta IFG anual. En la subpoblación de delta IFG no estabilizado se observó que eran pacientes más jóvenes y presentaron mayor proporción de episodios de IRA y rechazo agudo. El número de episodios de rechazo agudo en 2015 no difirió entre los grupos. El hecho de que existan diferencias en el número total de episodios de rechazo puede ser consecuencia de factores inmunológicos en la caída del IFG anual, ya que el daño inmunológico puede ser sub-clínico. Es conocido que el hecho de haber presentado un episodio de rechazo agudo aumenta el riesgo de rechazo crónico y pérdida del injerto (9). La mayoría de la veces no se evidencia un episodio agudo sino que se observa un daño crónico inmunológico a bajo ruido (62). El hecho de que este grupo sea más joven puede influir en la no adherencia a los tratamientos inmunosupresores y el rechazo consiguiente, tal como se ha descrito en múltiples estudios (64). En cuanto a los factores no inmunológicos de progresión se encontró que en la subpoblación de no estabilizados, el IMC y la uricemia fueron significativamente mayores. La mayoría de los pacientes de esta sub-población se encontraban en las categorías de sobrepeso y obesidad, 44% y 21% respectivamente. Si bien es conocido el papel de la obesidad en la progresión, este estudio no permite concluir que sea la causa de la mayor caída del FG anual (59). Este grupo presentó mayor ganancia de peso que el grupo estabilizado. Una posible explicación a dicha diferencia es que este grupo presentó mayor número de rechazos con cargas esteroideas mayores que coadyuvan en la ganancia de peso post-TR (59). La uricemia elevada en esta subpoblación puede ser secundaria al menor IFG y/o la obesidad con eventual síndrome metabólico. Se destaca que el control del resto de los factores no inmunológicos fue similar en ambos grupos. Sin embargo, la presencia de sobrepeso/obesidad se asoció a mayor media de PAS y PAD estando aún bajo tratamiento antihipertensivo con IECA y/o ARAII (80%) y mayor número de fármacos antihipertensivos. Por tanto sería importante poder contar con el control MAPA de estos pacientes para poder observar de mejor manera el real control de la presión arterial en dicha población (60). Cabe destacar que la mayoría de los pacientes obesos se encontraba en tratamiento con IECA y/o ARAII que ha demostrado beneficio sobre todo en esta población. En este estudio no se incluyó la variable síndrome metabólico, el cual se sabe está relacionado con una mayor

progresión de la ERC en la población de sobrepeso/obesidad (59). Una de las debilidades que presentó este estudio es el diseño del mismo, ya que no se pudo evaluar la progresión de factores no inmunológicos, sino sólo la asociación entre variables. El carácter retrospectivo con revisión de historias clínicas en los que se hubo datos incompletos de bicarbonatemia y proteinuria fueron bajos. Asimismo, el número de pacientes incluidos en el estudio fue limitado.

8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS Los pacientes con ERC en etapas avanzadas tienen menor control de los factores no inmunológicos. El control de los factores no inmunológicos según objetivos KDIGO fue tan sólo de 40 a 60%, semejante al de riñones nativos del programa de salud renal. No se observaron diferencias entre los subgrupos de estabilizados y no estabilizados en la presión arterial, proteinuria o dislipemia. Los únicos factores no inmunológicos que se relacionaron a la no estabilización del IFG 2016-2015 fueron el mayor IMC y mayores niveles de uricemia; observándose en este grupo un aumento proporción de sobrepeso y obesidad en el post-trasplante. Otras variables que se asociaron con la no estabilización del IFG en 2016-2015 fueron la menor edad, los episodios de IRA y rechazo agudo, aunque este último no fue estadísticamente significativo. Es la primera vez que se realiza un estudio de factores no inmunológicos en receptores de trasplante renal en Uruguay. Este proyecto permitió reconocer el bajo control de los factores no inmunológicos en esta población, lo que permitirá el diseño de estrategias terapéuticas a futuro. Se desconoce si lograr un mejor control impactará en la sobrevida del injerto, para ello sería necesario estudios prospectivos y que incluya un número mayor de pacientes. El diseño de este estudio no permite establecer relación causa efecto entre la obesidad y el delta IFG anual. Por lo que se propone a futuro estudios de seguimiento longitudinal de la población para valorar el impacto de la obesidad sobre la tasa de progresión.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. González YÁ, Buch CM, Soñora AM, García FG. Trasplante renal prediálisis y posdiálisis. estudio comparativo de trasplantes con donante fallecido. Rev Cubana Med. 2011;50(2):133–9.
2. Kukla A, Adulla M, Pascual J, Samaniego M, Nanovic L, Becker BN, et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(2):693–700.
3. Andrés E, Servicio R, Fundació N, Barcelona P. Fisiopatología de la IRC. An Cirugía

- Cardíaca y Vasc [Internet]. 2004;10(1):8–76. Available from:
<http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/fetch/28241671/FISIOPATO%252520RENAL%252520CRONICA.pdf>
4. Group KW. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* [Internet]. 2009;9 Suppl 3:S1-155. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845597>
 5. Crónica ER. Guías de Práctica clínica diagnóstico y tratamiento Setiembre 2013 en de la. 2013;1–60.
 6. Sellarés J, De Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388–99.
 7. Gonzalez-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrol Latinoam* [Internet]. 2017;14(1):12–21. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2444903216300051>
 8. Matas a J, Smith JM, Skeans M a, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler M a, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2014;14 Suppl 1:11–44.
 9. Stegall MD, Cornell LD, Park WD, Smith BH, Cosio FG. Renal Allograft Histology at 10 Years After Transplantation in the Tacrolimus Era: Evidence of Pervasive Chronic Injury. *Am J Transplant*. 2017;
 10. Gill JS. The Change in Allograft Function among Long-Term Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003;14(6):1636–42. Available from:
<http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1097/01.ASN.0000070621.06264.86>
 11. De Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, Wagner MB, Garcia CD, Ranchin B, et al. Trajectories and Predictors of Allograft Dysfunction after Renal Transplantation in Children. *Am J Nephrol*. 2017;45(1):63–8.
 12. Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodríguez A, Capdevila L, Pallardó L, Plaza JJ, et al. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *NDT Plus*.

2010;3(SUPPL. 2):2–8.

13. Ferro CJ, Hodson J, Moore J, McClure M, Tomson CR V, Nightingale P, et al. Bayesian analysis of glomerular filtration rate trajectories in kidney transplant recipients: a pilot study. *Transplantation* [Internet]. 2015;99(3):533–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386706>
14. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(4):278–85.
15. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int* [Internet]. 2009;75(10):1079–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713659/> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2713659/pdf/nihms118433.pdf>
16. Wetzels JFM, Kiemeny LALM, Swinkels DW, Willems HL, Heijer M de. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* [Internet]. 2007;72(5):632–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815526975>
17. Eriksen BO, Stefansson VTN, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, et al. Longitudinal change in estimated GFR among CKD patients : A 10-year follow-up study of an integrated kidney disease care program in. 2017;17:1–9.
18. De Vinuesa SG. Factores de progresi??n de la enfermedad renal cr??nica. Prevenci??n secundaria. *Nefrologia*. 2008;28(SUPPL. 3):17–21.
19. Collister D, Ferguson T, Komenda P, Tangri N. The Patterns, Risk Factors, and Prediction of Progression in Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Semin Nephrol* [Internet]. 2016;36(4):273–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.004>
20. Campistol JM, Gutiérrez-Dalmau A, Crespo J, Saval N, Grinyó JM. Actitud clínica frente a la disfunción renal en receptores de un trasplante renal en España. *Nefrología* [Internet]. 2015;35(3):256–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699515000119>

21. Cravedi P, Perico N, Remuzzi G. Non-immune interventions to protect kidney allografts in the long term. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2010;78(S119):S71–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.427>
22. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. Resumen de las Guías de práctica clínica KDIGO sobre el cuidado del receptor de trasplante renal. *Rev Nefrol Dial y Traspl* [Internet]. 2011;31(1):6–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.377>
23. Borrelli S, Leonardis D, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Esposito C, et al. Epidemiology of CKD regression in patients under nephrology care. *PLoS One*. 2015;10(10):1–14.
24. Verdecchia P, Angeli F, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, et al. How can we use the results of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice? *Hypertension* [Internet]. 2016;11(3):102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452760><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668021><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4741044><http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.08530815><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
25. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, et al. BP, Cardiovascular Disease, and Death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(7):1554–62.
26. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev* [Internet]. 2010;24(3):105–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2010.02.001>
27. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation* [Internet]. 2006;82(5):603–11. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007890-200609150-00002>
28. Raiss Jalali GA, Fazelzadeh A, Mehdizadeh AR. Effect of Hypertension on Transplant Kidney Function: Three Year of Follow-up. *Transplant Proc*. 2007;39(4):941–2.

29. Young JB, Neumayer HH, Gordon RD. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2010;78(118):S1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.209>
30. Glicklich D, Lamba R, Pawar R. Hypertension in the Kidney Transplant Recipient. *Cardiol Rev* [Internet]. 2017;25(3):102–9. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00045415-201705000-00002>
31. Svetkey LP, Erlinger TP, Vollmer WM, Feldstein a, Cooper LS, Appel LJ, et al. Effect of lifestyle modifications on blood pressure by race, sex, hypertension status, and age. *J Hum Hypertens*. 2005;19(1):21–31.
32. Mallamaci F, D'arrigo G, Tripepi R, Leonardis D, Porto G, Testa A, et al. Office, standardized and 24-h ambulatory blood pressure and renal function loss in renal transplant patients. *J Hypertens* [Internet]. 2017;1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00004872-900000000-97629>
33. Braunwald E, Domanski M, Fowler S, Geller N, Gersh B, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;351(20):2058–68.
34. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2011;24(6):523–33.
35. Orlando Canzani, Nancy de Souza LG. Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica . 2013;9–11.
36. González-Posada JM, Hernández D, Bayés Genís B, García Perez J, Rivero Sanchez M. Impact of diabetes mellitus on kidney transplant recipients in Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(SUPPL. 3).
37. Goldmannova D, Karasek D, Krystynik O, Zadrazil J. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2016;160(2):195–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26927467>
38. Ray KK, Kastelein JJP, Matthijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al.

- The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: The good the bad and the uncertain: A comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35(15):960–8.
39. Neale J. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant* [Internet]. 2015;5(4):183. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v5/i4/183.htm>
 40. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2015;5(1):2–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615321006>
 41. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial Comparing Early (7 Day) Corticosteroid Cessation Versus Long-Term, Low-Dose Corticosteroid Therapy. *Trans . Meet Am Surg Assoc* [Internet]. 2008;126(4):205–20. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00153307-200801260-00024>
 42. Treatment C, Ctt T. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9753):1670–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
 43. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT extension study. *Am J Transplant*. 2005;5(12):2929–36.
 44. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):325–30.
 45. Rutstein DD, Berenberg W, Chalmers TC, Child 3RD CG, Fishman AP, Perrin EB. The *New England Journal of Medicine* Downloaded from nejm.org at Univ of NE Med Ctr on

October 26, 2014. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med*. 1976;294(11):582–8.

46. Inserra CF, Angerosa M, Alegre AJR, Alles A, Bianchi ME, Dorado E, et al. Implicancia de la Proteinuria en el Diagnóstico y Seguimiento de la Enfermedad Renal Crónica.
47. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(2):288–96.
48. Artz MA, Dooper PMM, Meuleman EJH, Vliet JA van der, Wetzels JFM. Time-course of proteinuria after living-donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;76(2):421–3.
49. D’Cunha PT, Parasuraman R, Venkat KK. Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):351–5.
50. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinuria: An approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1786–93.
51. Sancho Calabuig A, Pallardó Mateu LM, Avila Bernabeu AI, Gavela Martínez E, Beltrán Catalán S, Crespo Albiach JF. Very Low-Grade Proteinuria at 3 Months Posttransplantation Is an Earlier Marker of Graft Survival. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2122–5.
52. Knoll GA, Fergusson D, Chassé M, Hebert P, Wells G, Tibbles LA, et al. Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(4):318–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221385871500368X>
53. Messa PG, Alfieri C, Vettoretti S. Metabolic acidosis in renal transplantation: Neglected but of potential clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):730–6.
54. Gadola L, Rios P, Canzani O, Pergamoni N, Cannon A, Daglio M, et al. Impacto de la acidosis en la evolución de la cohorte de pacientes del Programa de Salud Renal del Uruguay. *Rev Médica del Uruguay*. 2013;29(1):4–11.
55. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J*

- Clin Invest. 1985;76(2):667–75.
56. Homotransplantation K. Acidosis After Cadaver. 1966;284–92.
57. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009;20(9):2075–84. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2008111205>
58. Nacak H, Van Diepen M, Qureshi AR, Carrero JJ, Stijnen T, Dekker FW, et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and v chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(12):2039–45.
59. Hill CJ, Courtney AE, Cardwell CR, Maxwell AP, Lucarelli G, Veroux M, et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(8):1403–11.
60. Mallamaci F, Tripepi G. Obesity and ckd progression: Hard facts on fat ckd patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(SUPPL.4):105–8.
61. Mubarak M, Kazi JI. Evolution of the Banff Working Classification of Renal Allograft Pathology : Updates and Future Directions. 2013;3(2):2–3.
62. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(1):28–41.
63. PROGRAMA NACIONAL DE SALUD RENAL. Informe Programa Nacional De Salud Renal Años 2014 Y 2015. 2015;(noviembre 2014).
64. Steinberg EA, Moss M, Buchanan CL, Goebel J. Adherence in pediatric kidney transplant recipients: solutions for the system. *Pediatr Nephrol*. 2017;1–12.

10. AGRADECIMIENTOS

Al equipo de Trasplante Renal del Hospital de Clínicas por la infraestructura.

A Mariela Garau, por su aporte para la realización del análisis estadístico.

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1: Planilla de seguimiento post-trasplante

HOSPITAL DE CLINICAS
"Dr. Manuel Quintela"

Resultado de Examen
Nefrología P14 Trasplante

Nombre del paciente..... Nro. de registro.....Talla.....

| | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Fecha | | | | | | | | | | |
| Peso | | | | | | | | | | |
| PA | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| CyA/FK dosif. Azoemia Creatinina Cl. creat Na K CA / P CL / RA Hto Hb VCM/HbCM GB N / E B M / L Plaquetas Glic. / Uricem PT / Alb. BD / BI TGO / TGP FA / GGT Amilasemia | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| Diuresis Densidad/Osmol Proteinuria 40° Na / K orina 39° FENa 38° Creat. (l/d) 37° Urea (l/d) 36° | | | | | | | | | | |
| Urocultivo | | | | | | | | | | |
| CYA / FK MMF | | | | | | | | | | |

11.3 Anexo3: Definición y categorización de las variables

- Edad al trasplante renal, en años cumplidos; se operó como variable cuantitativa continua para cálculo de media \pm DE desvío estándar (DE).
- Sexo del receptor y donante, femenino/masculino; se operó como variable nominal para cálculo de frecuencias.
- Raza del receptor y donante, caucásico/afrodescendiente; se operó como variable nominal para cálculo de frecuencias.
- Índice de masa corporal (IMC), en Kg/m²; se operó como variable cuantitativa continua para cálculo de media \pm DE. Transformada en variable nominal, categorizada en: bajo peso (<18,5), normopeso (18,5- 24,99), sobrepeso (25-29,99) u Obesidad (30-39,99), Obesidad Mórbida (>40) para cálculo de frecuencias.
- Incompatibilidades en los antígenos leucocitarios humanos (HLA), en cantidad (0,1 o 2); se operó como variable cuantitativa discreta para cálculo de media \pm DE y frecuencias de número de incompatibilidades dentro de cada subcategoría: HLA A, HLA B, HLA DR.
- Nefropatía de base de la ERC, presencia/ausencia de las siguientes: Glomerulopatía, Nefropatía tubulointerstitial, Nefropatía diabética, Nefropatía vascular, Poliquistosis renal y Otras: se operó como variable nominal para cálculo de frecuencias.
- Tiempo en diálisis, en meses; se operó como variable cuantitativa continua para cálculo de media \pm DE desvío estándar (DE).
- Tiempo post-trasplante, en años; se operó como variable cuantitativa continua para cálculo de media \pm DE.
- Tipo de donante, cadavérico/donante vivo; se operó como variable nominal para cálculo de frecuencias.
- Episodios de Insuficiencia renal aguda (IRA) del receptor, presencia/ausencia; se operó como variable nominal para cálculo de frecuencias.
- Episodios de rechazo agudo o crónico del receptor de TR, presencia/ausencia; se operó como variable nominal para cálculo de frecuencias.
- Tiempo de isquemia fría, en horas; se operó como variable cuantitativa continua para cálculo de media \pm DE.
- Las siguientes variables: Presión arterial sistólica (PAS) en mm/mmHg, Presión arterial diastólica (PAD) en mm/mmHg, Proteinuria en g/L, Hemoglobina en g/dL, Calcio en mg/dL, Fósforo en mg/dL, Hormona paratiroidea (PTH) en pg/dL, IMC en Kg/m², LDL en mg/dL, CT en mg/dL, Triglicéridos en mg/dL, HDL en mg/dL, Uricemia en mg/dL, Albuminemia en mg/dL y Bicarbonatemia en mEq/L; se operaron como cuantitativas continuas para el cálculo de media \pm DE y se trabajaron a su vez como variables nominales para el cálculo de frecuencias.
- Tratamiento inmunosupresor utilizados, presencia/ausencia de los siguientes: Tacrolimus, Ciclosporina, Micofenolato, Everolimus, Prednisona; se operó como variable nominal para cálculo de frecuencias.
- Índice de filtrado glomerular (IFG), en ml/min/1,73 m²; se operó como variable cuantitativa continua para cálculo de media \pm DE.