

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO DE FRACASO TARDÍO DE LOS TRASPLANTES RENALES, HOSPITAL DE CLÍNICAS 2000-2017

CENTRO DE NEFROLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FISIOPATOPLOGÍA

INVESTIGADORES GRUPO 73

BR. EMILIA ALTAMIRANO
BR. FIORELLA CORREA
BR. LUCÍA LAMBERTI
BR. AGUSTINA MONTANDON
BR. ANTONELLA TAVANI
BR. ROCÍO UBILLA



ORIENTADORES

Dra. Mariana Seija
Dr. Marcelo Nin

Índice

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	4
2.1 Sobrevida del injerto censurada por muerte.....	5
2.2. Causas de fracaso de los injertos renales a largo plazo	5
2.2.a El rechazo como causa específica de fracaso.....	5
Rechazo mediado por anticuerpos.....	5
Rechazo mediado por células.....	6
2.2.b Nefropatía BK virus como factor de fracaso tardío del injerto.....	6
2.2.c La recurrencia de la glomerulonefritis en el injerto renal como causa de fracaso ..	6
2.2.d Toxicidad mediada por inhibidores de la calcineurina como factor de riesgo.....	7
2.2.e Eventos tempranos y su relación con el fracaso del injerto (donante de criterio expandido, tiempo de isquemia fría e insuficiencia renal de inicio).....	7
2.2.f Lesiones crónicas con fibrosis intersticial y atrofia tubular con el riñón trasplantado en el transcurso del trasplante.....	8
2.2.h No adherencia al tratamiento inmunosupresor como factor de riesgo para el fracaso.....	8
3. Planteamiento del problema de investigación.....	8
4. Objetivos.....	8
5. Metodología.....	9
6. Análisis estadístico.....	11
7. Aspectos éticos.....	11
8. Resultados	12
8.1 Características demográficas de la población al momento del trasplante.....	12
8.2 Causas de fracaso tardío del trasplante renal.....	13
8.3 Características de los donantes en pacientes con fracaso tardío del injerto versus TR activo funcionante.....	14
8.4 Evolución postrasplante.....	15
8.5 Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y adherencia al mismo.....	16
8.6 Sobrevida del injerto.....	17
8.7 Análisis de regresión logística binaria de los factores asociados al fracaso tardío del injerto.....	19
8.8 Actitud de los pacientes frente a un segundo trasplante.....	19
9. Discusión.....	20
9.1 Características de la población con fracaso del trasplante renal.....	20
9.2 El rechazo mediado por anticuerpos como principal causa de fracaso.....	21
9.3 Características de los donantes con fracaso tardío del injerto: donante de criterio expandido	21
9.4 Evolución post-trasplante: eventos que se asocian al TR con fracaso tardío del injerto..	21
9.5 Rol de la no adherencia al tratamiento con fracaso tardío del injerto.....	22
9.6 Sobrevida del injerto censurada por muerte.....	23
9.7 Actitud de los pacientes frente a un segundo trasplante.....	23
9.8. Limitantes	
10. Conclusiones.....	24
11. Agradecimientos.....	24
12. Bibliografía.....	25
13. Anexos.....	28

1. Resumen

El fracaso tardío del trasplante renal (TR) sigue siendo un importante problema sin cambios en las dos últimas décadas, cuya principal causa es el rechazo. A nivel nacional ni regional no existe suficiente información. El objetivo de este trabajo fue analizar las causas de fracaso tardío del TR y sus factores de riesgo.

Metodología: estudio observacional, analítico de cohorte retrospectivo. Incluyó 248 trasplantes renales realizados en el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas entre el 1/1/2000 y el 30/4/2017. Se consideraron 2 grupos para el análisis: pacientes con TR con fracaso tardío (n=63) y pacientes con TR activo funcionante (n=185).

Resultados: entre los grupos no hubo diferencias en cuanto a sexo, edad, nefropatía, tiempo en diálisis, trasplantes previos; el grupo con fracaso tardío presentó menor proporción de diabéticos (7vs21%, $p<0.05$). 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 (45,2%). En 11 de 63 pacientes se identificó más de una causa de fracaso. Los niveles de tacrolimus < 5 ng/ml en los primeros 3 años fueron más frecuentes en el grupo con fracaso tardío (63,6 , 63,8 y 77,8% vs 19, 10 y 18%, $p<0.05$) 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, $p< 0.05$).

Conclusiones. La causa principal de fracaso tardío fue el rechazo principalmente el tardío. Se identificaron como principales factores de riesgo para el fracaso la no adherencia, el donante de criterio expandido y el rechazo tardío. La identificación de estos, permitirá en un futuro diseñar estrategias para realizar una mejor aproximación al diagnóstico de no adherencia e implementación de un abordaje multidisciplinario para su tratamiento.

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

2. Introducción.

El primer trasplante renal exitoso se realizó en 1954(1). Históricamente, la principal causa de fracaso de los injertos renales era el rechazo agudo que ocurría en los primeros días post-trasplante. El uso rutinario de drogas inmunosupresoras potentes y una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos han permitido mejorar la sobrevida precoz alcanzando 90% de trasplantes funcionantes en el primer año(2)(3),(4)(5)(6). Sin embargo, el fracaso tardío de los trasplantes renales, luego del primer año, no ha podido ser modificada en las dos últimas décadas y continúa siendo un problema(4).

Los principales eventos que influyen en el fracaso tardío del injerto como son los episodios de rechazo, la nefropatía BK virus, la recidiva de la glomerulopatía y la toxicidad por inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) entre otros. 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.(4)

2.1. Sobrevida a del injerto censurada por muerte.

Según el Informe del Registro Americano de Trasplante, la supervivencia del injerto censurada por muerte es de aproximadamente 80% a los 5 años y 65% de los 10 años. (7) Cifras similares están reportadas en Europa. (8)

2.2 Causas de fracaso de los injertos renales a largo plazo.

Las causas de fracaso de los injertos renales no son del todo comprendidas. En forma esquemática Halloran(9) propone dividir las entidades que influyen en la fracaso de los injertos en:

- ▶ Causas específicas que afectan el riñón trasplantado: rechazo, nefropatía BK virus, toxicidad por inhibidores de la calcineurina y recurrencia o glomerulopatía de novo.
- ▶ Factores aceleradores de la progresión de la enfermedad renal crónica: hipertensión arterial, Diabetes, proteinuria y dislipemia(9).

2.2.a El rechazo como causa específica de fracaso.

Rechazo mediado por anticuerpos. El rechazo del injerto renal es uno de los principales desafíos para el trasplante. Ya sea por el daño inmuno mediado generado al

injerto o los efectos adversos de la medicación inmunosupresora que se utiliza para evitarlo. Se desencadena por la presentación de aloantígenos al sistema inmune del receptor, con el consiguiente daño inmunomediado. Para realizar el diagnóstico de rechazo se necesita de la sospecha clínica y la confirmación histológica por punción biopsia renal. La sospecha clínica se genera cuando se presenta una injuria renal aguda (IRA), sin un claro factor identificable, o la falta de recuperación de la función renal, habiendo corregido otros factores. Puede haber también un rechazo subclínico donde la IRA no está presente y se diagnostica por biopsias de seguimiento. (4)(10) El diagnóstico de rechazo es histológico, utilizando los criterios de Banff. Presenta dos categorías histológicas con una correlación patogénica: el rechazo mediado por células y el rechazo mediado por anticuerpos, agregando el término rechazo mixto cuando ambos están presentes (11)(12)(13)(14)(15).

En la actualidad, el paradigma dominante de la causa de fracaso de los injertos renales es el rechazo mediado por anticuerpos crónico asociado en un 50% a la no adherencia al tratamiento(4). Histológicamente se distinguen el rechazo agudo/activo y el rechazo crónico. En la era de la ciclosporina, en la década de los 90, el rechazo crónico era más frecuente comparado con la era del tacrolimus. (16)

El rechazo mediado por anticuerpos es reconocido mundialmente como una de las principales causas de fracaso de injertos renales.(17)Este rechazo consiste en una reacción inmune destructiva por aloanticuerpos contra antígenos diana ubicados en los vasos sanguíneos del órgano trasplantado. Estos anticuerpos donante específico (del inglés donor specific antibodies DSA) causan injuria a nivel del endotelio capilar del riñón trasplantado a distintos niveles, lo cual, en los casos más extremos, puede ocasionar el fracaso del mismo. Los anticuerpos donante específico pueden ir dirigidos contra el antígeno leucocitario humano (HLA) o antígenos antiendoteliales no HLA. (18)(19). El rechazo tardío (aquel que ocurre luego de los 3 primeros meses) es el que más se ha asociado a al fracaso del injerto(20).

Rechazo mediado por células. El rechazo mediado por células T es otro tipo histológico caracterizado por la infiltración fundamentalmente de macrófagos y linfocitos en el túbulo-intersticio. (21)El pronóstico del rechazo mediado por células depende de su severidad y la respuesta al tratamiento. El rechazo celular tardío y el vinculado con arteritis intimal tienen peor pronóstico. Además, existe asociación entre el rechazo celular y la formación de anticuerpos donante específico en un 15% de los casos y al desarrollo de rechazo humoral subsiguiente.(22)

2.2.b Nefropatía por BK virus como factor de fracaso tardío del injerto.El BK poliomavirus tiene un impacto negativo fundamentalmente a los pacientes con trasplante renal. Se encuentra en alta prevalencia en la población mundial, detectándose serología positiva en un 75%. Tras la infección primaria, permanece latente en el epitelio renal, pudiendo no causar enfermedad alguna en la población inmunocompetente. Sin embargo, en el trasplante renal el uso de fármacos inmunosupresores puede determinar el desarrollo de nefropatía asociada a BKV que aumenta el riesgo de fracaso del injerto. El único tratamiento es la reducción de la inmunosupresión. Por tanto, la reactivación del BK virus puede determinar el fracaso del injerto por dos mecanismos: por la acción lesional del virus en sí mismo o como reacción secundaria a la reducción del tratamiento inmunosupresor y rechazo subsiguiente. Existe una fuerte asociación entre la reactivación de una infección por BK virus y el rechazo de injerto(23).

2.2.c Le recurrencia de la glomerulonefritis en el injerto renal como causa de fracaso tardío.La recurrencia de las glomerulopatías en el riñón trasplantado es un problema aún no del todo comprendido. Se estima que el fracaso de trasplante por esta causa asciende al 8% a los 10 años(24). El riesgo relativo de fracaso del injerto, según un estudio realizado por la Clínica Mayo varía según la glomerulopatía siendo de 1.36 para la glomerulonefritis membrano-proliferativa, 3.44 para la Nefropatía IgA, 4.97 para la glomeruloesclerosis focal y segmentaria y 6.79 para la nefropatía membranosa (25)

2.2.d Toxicidad mediada por inhibidores de la calcineurina como factor de riesgo

El uso de inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) como terapia inmunosupresora ha sido un aporte fundamental para disminuir la tasa de rechazo agudo. Sin embargo, a largo plazo esto trae efectos secundarios de nefrotoxicidad vinculada a dichos fármacos. Este proceso de daño se vincula a la lesión directa en las diferentes estructuras histológicas y vasculares del riñón. El daño por esta noxa en particular tiene un patrón lesional similar a otros procesos perjudiciales, dificultando su identificación histológica (26).

Durante años el paradigma dominante del fracaso de los injertos era que la causa principal era la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina. Gracias a las biopsias de seguimiento se pudo comprobar que la toxicidad con Tacrolimus era menor que con Ciclosporina y contribuía solo en algunos casos al fracaso(4)

2.2.e Eventos tempranos y su relación con el fracaso del injerto. (Donante de criterio expandido, tiempo de isquemia fría e insuficiencia renal de inicio)

Se conoce como donante de criterio expandido a los donantes que presentan un riesgo de fracaso del injerto mayor por sus características clínicas (edad >60 años o entre 50 y 59 años, y 2 de los siguientes: hipertensión arterial, creatinina sérica >1,5 mg/dl o muerte por accidente cerebrovascular). Si bien el uso de estos órganos presentan resultados de supervivencia inferiores, se observa un efecto beneficioso en comparación a la diálisis. (27) Los riñones de los DCE son más susceptibles al daño isquémico y pueden presentar mayor número de lesiones crónicas.

El tiempo de isquemia fría es el tiempo que transcurre entre la extracción del riñón hasta que se coloca en el receptor para la cirugía. Durante este periodo, el riñón no recibe flujo sanguíneo y es conservado a -4°C para evitar los efectos deletéreos de la isquemia. A mayor tiempo de isquemia fría mayores son las lesiones por isquemia reperusión.(28)

Se conoce como insuficiencia renal de inicio a la injuria renal aguda que es característica del proceso del trasplante secundaria a la lesión de isquemia reperusión. Existen muchas definiciones en la clínica, de las cuales la más aceptada es la necesidad de diálisis durante la primera semana pos trasplante. Los factores de riesgo para la misma son: el donante fallecido especialmente el donante de criterio expandido y el tiempo de isquemia fría prolongado (29). Barba et al.(30)(31)demostraron que con cada hora de isquemia fría aumentaba el riesgo de IRI en un 10%, cuando la isquemia fría superaba las 18 horas.

Los resultados de los trasplantes efectuados con donantes con criterio expandido, tiempos de isquemia fría prolongados y la presencia de insuficiencia renal de inicio son generalmente inferiores, asociándose con rechazo agudo por exposición de aloantígenos y mayor riesgo de fracaso del injerto a corto y largo plazo. (29)

2.2.f Lesiones crónicas con fibrosis intersticial y atrofia tubular en el riñón trasplantado en el transcurso del trasplante.

En los centros de Trasplante que realizan biopsias de seguimiento, a tiempos fijos, se ha observado que la mayoría de los aloinjertos renales a los 10 años presentan lesiones histológicas crónicas como fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) a los 10 años del trasplante.(16) Las lesiones de FIAT son inespecíficas y constituyen la vía final común de varios tipos de injuria en riñones nativos y trasplantados. Aún no es del todo comprendido los factores que influyen en la generación de lesiones crónicas. Probablemente tengan un rol las lesiones crónicas del donante, el tiempo de isquemia fría prolongado, los episodios de rechazo, la nefropatía BK, la nefrotoxicidad. Así como

el mal control de la diabetes, ya que se encontraron lesiones típicas de DM en los riñones a los 10 años. (16)

2.2.h No adherencia al tratamiento inmunosupresor como factor de riesgo para el fracaso.

La inmunosupresión es fundamental luego de realizado el trasplante. Frente a cualquier tipo de rechazo se debe de pensar en que la inmunosupresión es inadecuada. Una de las causas es la no adherencia al tratamiento por parte del paciente. La falta de adherencia se asocia al fracaso del injerto por respuesta aloinmune y generación de anticuerpos donante específico(32).

La combinación de tacrolimus y micofenolato se asocia a un menor riesgo de rechazo, sin embargo niveles plasmáticos de tacrolimus menores de 5 ng/ml y micofenolato menor 500 mg día se asocian a mayor riesgo de rechazo. En la actualidad no existe patrón oro para medir la adherencia (20).

Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento están vinculados a los extremos de la vida; los pacientes jóvenes, debido a que perciben una menor amenaza, y adultos mayores(33) . La complejidad del tratamiento en cuanto a dosis también es un factor para el abandono del mismo.

3. Planteamiento del problema de investigación

No existe suficiente información a nivel nacional ni regional sobre las causas de fracaso tardío de los injertos renales. En el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas hasta el momento no hay estudios que brinden información acerca de la misma. El programa de trasplante de este centro tuvo mayor desarrollo a partir del año 2000, con un incremento en el número de trasplantes. Sin embargo, se desconoce la causa de fracaso de los injertos. Por tanto, en este trabajo se propone conocer las principales causas de fracaso y factores aceleradores de la misma en el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas.

4. Objetivos. El objetivo general fue analizar las causas de fracaso de los injertos renales. Los objetivos específicos fueron:

1. Identificar las causas principales de fracaso de los injertos renales
2. Analizar las características de la población con fracaso tardío de los injertos renales.
3. Identificar los factores de riesgo para el fracaso tardío de los injertos.
4. Analizar la actitud de los pacientes frente a otro trasplante renal.

5. Metodología

Diseño: se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo.

Población de estudio: 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.

Recolección de datos: La información clínica fue recabada de los registros médicos.

Las variables a analizar fueron:

Variable resultado: fracaso tardío del injerto renal definido como segundo trasplante o falla de función que requiere diálisis crónica luego del primer mes.

Variables para definir la población y búsqueda de factores de riesgo:

- ▶ Características pre-trasplante del donante (edad, sexo, diabetes, hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, tabaquismo)
- ▶ Receptor: edad, sexo, comorbilidad – diabetes, compatibilidad HLA, DSA (Donor Specific Antibodies), eventos sensibilizantes (trasplantes previos, transfusiones, embarazos), nefropatía de base y tiempo en diálisis.
- ▶ Peri trasplante: tiempo de isquemia fría, insuficiencia renal de inicio, resultado de la prueba de anticuerpos contra panel (PRA) histórica al momento del trasplante.
- ▶ Del post trasplante se analizaron las variables de seguimiento:
 - Datos obtenidos de la biopsias renales: tipo de rechazo (celular, humoral, mixto), nefropatía por 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.
 - Infecciones virales (citomegalovirus, hepatitis C, BK virus)
 - Infecciones graves que requieran disminución o suspensión de la inmunosupresión.
 - 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(34). En el caso de la ciclosporina no existe un nivel consenso pero se registraron los valores menores a 500 ng/ml.

- Variables analíticas (creatininemia, proteinuria) en el seguimiento: año 1, año 3, año 5 y año 10.
- No adherencia referida por médicos o enfermería.

Definiciones.

- ▶ 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 (35).
- ▶ Insuficiencia Renal de inicio IRI: requerimiento terapia de sustitución de la función renal(hemodiálisis o peritoneal) en los primeros 7 días (36).
- ▶ Tiempo de isquemia fría: período que transcurre desde que el órgano es preservado en un estado hipotérmico, luego de su remoción del donante, hasta su trasplante en el receptor (37)
- ▶ Pielonefritis del trasplante renal: clínica compatible, urocultivo positivo e insuficiencia renal concomitante.
- ▶ 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.
- ▶ Causas de fracaso: Luego de la revisión de las historias clínicas y biopsias, 2 nefrólogos experimentados en trasplante (MS-NN) definieron las causas específicas del trasplante, en el caso que en forma concomitante 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
- ▶ La no adherencia: la ausencia o retraso repetido de retiro en la farmacia del fondo Nacional de recursos de los fármacos inmunosupresores por los pacientes, la falta de dosificaciones de tacrolimus y/o ciclosporina, la no concurrencia a los controles por más de 1 año. En los casos que no se encontró la información se interrogó a médicos y Nurses del Equipo.

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 funcionante (grupo TR funcionante).

Se categorizaron los pacientes en dos grupos correspondientes a dos eras diferentes en el trasplante: pacientes tratados con tacrolimus y los tratados con ciclosporina.

6. 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-rank (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 $p < 0.05$.

7. Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. En el momento de realización del trasplante, se obtuvo consentimiento informado para el uso de datos clínicos en forma confidencial para el seguimiento clínico e investigación de la evolución de los injertos renales. 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, siguiendo la Ley de Habeas Data. Los datos clínicos se disociaron de los datos identificatorios por los investigadores.

8. Resultados

Tabla 1. Variables demográficas de la población al momento del trasplante				
Variables	Total de pacientes (n=248)	TR fracaso tardío (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)	26 (44)	63(34)	
Tubulointersticial	43 (17,3)	13 (22)	30(16)	
Diabética	31 (12,5)	2 (3,4)	29(15,80)	
Vascular	29 (11,7)	6 (10,20)	23(12,50)	
Poliquistosis renal	15 (6)	4 (6,80)	11(6)	
Tubulointersticial y vascular	1 (0,4)	0 (0)	1(0,50)	
Otros	34 (13,7)	8 (13,60)	26 (14,10)	
Diabetes, n (%)	42 (18)	4 (7)	38 (21,5)	0,025
Número de trasplante, n (%)				0,841
1	224 (91,1)	56 (92)	168 (91)	
2	21 (8,5)	5 (8,2)	16 (8,6)	
VHC n (%)	8(3,5)	3(6,1)	5(2,8)	0,375
Tiempo en diálisis en años, mediana(RIQ)	4,53 (IQR 1,9-8,2)	5,5 (1,7- 8,9)	4,05 (2,03- 8,2)	0,868
Número incompatibilidades, % 0/1/2				
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 % no,s,sd	59/27/14	32/35/33	68/25/7	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
PRA máx., mediana (RIQ)	0,75(0-10,75)	3(0-37)	0(0-7)	0,93

TR: trasplante renal n: valor absoluto de pacientes s: si sd: sin dato RIQ:Rango intercuartil PRA : Anticuerpos reactivos contra panel VHC: virus de hepatitis C Valor P significativo <0,05

8.1 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 funcionante (n=185). Tabla 1.

Al momento del trasplante no hubo diferencias en los grupos en la raza, el número de trasplante, número de incompatibilidades HLA, PRA, embarazo, trasplante previo y serología para el virus hepatitis C. Las patologías de base más frecuentes fueron la glomerulopatía y nefropatía tubulointersticial crónica. El grupo de TR con fracaso tardío hubo una menor proporción de diabéticos estadísticamente significativa. Además presentó una mediana de edad menor y mayor proporción de hombres que el grupo TR activo, si bien no fue estadísticamente significativo.

Se constataron diferencias entre ambos grupos en el número de transfusiones: no recibió transfusiones (68% TR activo vs 32% TR con fracaso tardío). Sin embargo, en un 33% de pacientes con rechazo tardío del trasplante el dato del número de transfusiones no estaba presente.

La determinación de anticuerpos donante específica al momento del trasplante desde 2015 muestra que en el grupo con TR activo existe un 8% sin dato en la mayoría de los pacientes con pérdida de trasplante. Tabla 4 de anexos.

8.2 Causas de fracaso tardío del trasplante renal

La causa más frecuente de fracaso fue el rechazo (68,3%), seguida por la fibrosis intersticial y atrofia tubular (FIAT) con porcentaje considerablemente menor (7,9%) (Fig.1.A). En la mayoría se identifica una causa única principal. Sin embargo, en 11 de 63 pacientes (17,46%) se identificó más de una causa concomitantemente. (Fig.1.B). En cuanto al tipo de rechazo, el diagnóstico histológico más frecuente fue el mediado por anticuerpos, encontrándolo en un 45,2% en forma aislada, y en un 26,2% como rechazo mixto (Figura 1, C).

En cuanto al contexto clínico al momento del fracaso del injerto, 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.1.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, ver tabla 2 anexos.

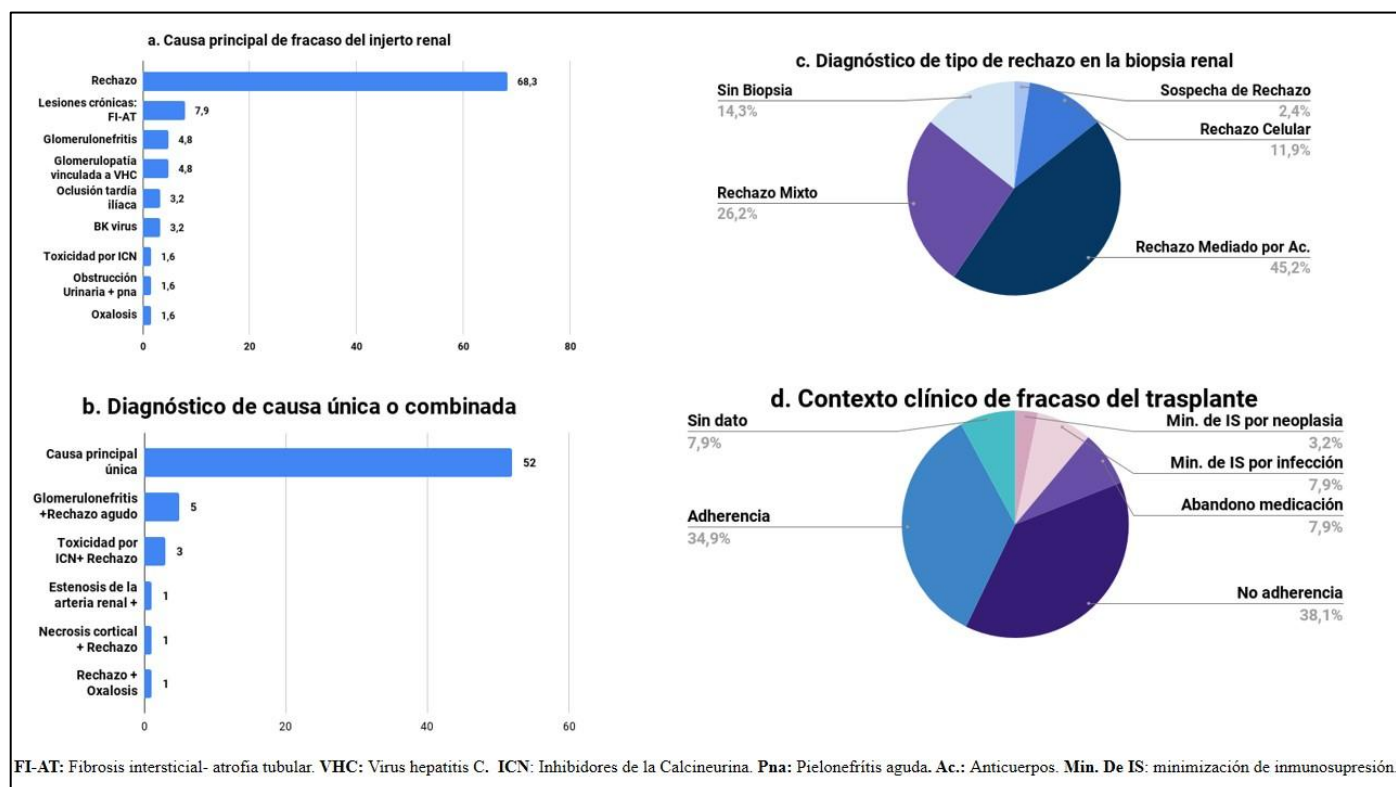


Figura 1. Causa de fracaso de los injertos (A). Tipo de rechazo (B). Causas combinadas de fracaso (C). Diagnóstico de tipo o de rechazo. Se consideró sospecha de rechazo a los pacientes con abandono total de la inmunosupresión e insuficiencia renal sin)Contexto clínico de fracaso de trasplante

8.3 Características de los donantes en pacientes TR con fracaso tardío del injerto versus TR activo funcionante.

Tabla 2. Características del donante				
	Total	TR con fracaso tardío	TR activo	Valor p
Donante Cadavérico, n (%)	209 (85,3)	55 (91,7)	154 (83,2)	0,142
Edad, mediana, RIQ	39 (RIQ 23-50)	44(21-55)	38 (23-49)	0,237
Sexo masculino, n (%)	151 (64,0)	32 (61,5)	119 (64,7)	0,744
Fumador % n,s,sd	62/25/13	65/10/25	62/29/9	0,001
HTA % n,s,sd	70/18/12	56/19/25	74/18/8	0,003
Dislipemia % n,s,sd	74/8/18	69/4/27	75/9/16	0,094
Obesidad % n,s,sd	78/12/10	63/14/23	82/12/6	0,001
Diabético % n,s,sd	84/2/14	71/0/29	87/3/10	0,001
IRA % n,s,sd	74/18/8	59/14/27	79/19/2	0,000
DCE % n,s,sd	86/13/1	69/27/4	91/9/0	0,000
TR: trasplante renal n: valor absoluto de pacientes s: si sd: sin dato RIQ: Rango intercuartil HTA: hipertensión arterial IRA: Insuficiencia renal aguda DCE: donante criterio expandido. Valor P significativo <0,05				

El porcentaje de DCE fue mayor en el grupo TR con fracaso tardío en comparación al grupo con TR activo funcionante (27% versus 9% respectivamente). Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para las variables fumador, hipertensión (HTA), obesidad, diabetes, IRA, aunque es de destacar la existencia de aproximadamente un 25% de pacientes sin dato.

8.4 Evolución postrasplante

El grupo de TR con fracaso tardío presentó mayor proporción de insuficiencia renal de inicio, (42% vs 33%) siendo este valor estadísticamente significativo. 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; no se asoció el donante de criterio expandido. (Información en tabla 1 de anexos)

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 don TR con fracaso tardío en comparación con el grupo con TR activo, 27% y 23% vs 12 y 11% respectivamente.

La proporción de pacientes con pielonefritis del injerto renal fue mayor en el grupo con TR con fracaso tardío. La presencia de viremia a BK virus positiva post-trasplante es un factor de riesgo para el fracaso tardío(23). Sin embargo, el registro de estas variables es una práctica de tan solo 3 años de evolución, lo que nos impide contar con una muestra significativa, como se ve en los anexos. (Tabla 4) En 27 pacientes en seguimiento, existió viremia BK positiva en algún momento post-trasplante.

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

	Total de pacientes	TR con fracaso tardío	TR activo	Valor p
IRI (%) no, si, sd	58/36/6	46/42/11	63/33/4	0,02
Tiempo de isquemia fría, mediana (RIQ)	15(12-19)	14,5 (11-18)	16(12-19,25)	0,46
Rechazo				0,001
Sin episodios	170 (68,5)	31(49,2)	139(75)	
Sólo precoz	1(0,4)	0(0)	1(0,5)	
Sólo tardío	40(16,1)	17(27)	23(12,4)	
Precoz y tardío	37(14,9)	15(23,8)	22(11,9)	
Número de Pielonefritis agudas después del tercer mes n (%)				0,001
0	134(54)	20(31,7)	114(61,6)	
1-3	58(23,4)	22(34,9)	36(19,5)	
>3	8(3,2)	4(6,3)	4(2,20)	
sin dato	48(19,4)	17(27)	31(16,8)	
CMV n (%)	51(22,8)	7 (14,6)	44(25)	0,055
Tiempo primera biopsia (meses) mediana (RIQ)	0.95 (0.4-4.16)	1.94(0.39-9.7)	0.87(0.39-3.2)	0,22
N° 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(11,2)	
3	17(7,1)	9(15)	8(4,5)	
4	6(2,5)	2(3,3)	4(2,2)	
Proteinuria g/L mediana (RIQ)				
Primer año		0(0-0,21)	0(0-0)	0,001
Tercer año		0,22(0-0,80)	0(0-0)	0,000
Quinto año		0,25(0-1,78)	0(0-0)	0,003
Décimo año		0,59(0,40-0,78)	0(0-0)	0,070
Creatinina sérica, mg/dL mediana (RIQ)				
Primer año		1,61(1,21-1,96)	1,21(0,98-1,54)	0,001
Tercer año		2,08 (1,50-2,70)	1,17(0,94-1,60)	0,222
Quinto año		2,23 (1,35-3,25)	1,19(0,99-1,50)	0,000
Décimo año		2,43 (2,40-2,46)	1,29(1,05-1,57)	0,013

IRI: insuficiencia renal de inicio, RIQ: rango intercuartil, CMV: citomegalovirus, N°: número. Valor p significativo < 0,05

10.5 Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento y adherencia al mismo

Tabla 4. Tratamiento inmunosupresor de mantenimiento a largo plazo (fármacos en el primer año post-trasplante)				
	Total	TR con fracaso tardío	TR Activo	Valor p
Micofenolato, %	94.4	92.2	95.1	0.553
Everolimus, %	5.7	6.1	5.6	
Inhibidor de la calcineurina				0,006
Ciclosporina, n (%)	46(18,5)	19(30,2)	27(14,6)	
Tacrolimus, n (%)	202(81,5)	44(69,8)	158(85,4)	
Prednisona	96%	95%	97%	0,987
Adherencia al tratamiento				0.000
no, n (%)	182 (73)	29 (46)	153 (83)	
si, n (%)	61 (25)	29(46)	32(17)	
sin dato, n (%)	5 (2)	5(8)	0	
Valor p significativo: <0,05				

De los fármacos inmunosupresores de mantenimiento, la mayoría de los pacientes se 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% (Tabla 4).

Tabla 5. Niveles de tacrolimus en los primeros 6 años				
Pacientes con al menos un Nivel de Tacrolimus <5 n/ml, n (%)	Total	TR con fracaso tardío	TR Activo	Valor p
Primer año n (%)	50(27,3)	21(63,6)	29(19,3)	0,000
Segundo año, n (%)	29(19)	14(63,6)	14(10,7)	0,000
Tercer año, n (%)	34(26,6)	14(77,8)	20(18,2)	0,000
Cuarto año, n (%)	27(28,1)	7(50)	20(24,4)	0,138
Quinto año, n (%)	24(29,6)	6(46,2)	18(26,5)	0,19
Sexto año, n (%)	16 (32,7)	3 (50)	13 (30,2)	0,333

En el con TR con fracaso tardío, el porcentaje de pacientes que tuvo niveles de tacrolimus menores a 5 ng/mL, en los primeros 3 años, fue mayor en comparación con los

pacientes con TR activo. (63,6% vs 19,3%/ 63,6% vs 10,7% / 77,8% vs 18,2%). No se hallaron resultados de relevancia estadística en relación al tratamiento con ciclosporina y el fracaso del injerto (Tabla 5).

La no adherencia al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo con fracaso tardío del injerto 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, ver tabla 3 de anexos. Destacando que 5 pacientes abandonaron todos los fármacos inmunosupresores. En la tabla 2 de los anexos se destacan las características clínicas de los pacientes que abandonaron y con no adherencia.

8.6 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%, tanto para el grupo de donante cadavérico como para el de donante vivo (Figura. 2). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos y, dicha sobrevida, fue comparable a la de Europa y Estados Unidos (Tabla. 6).

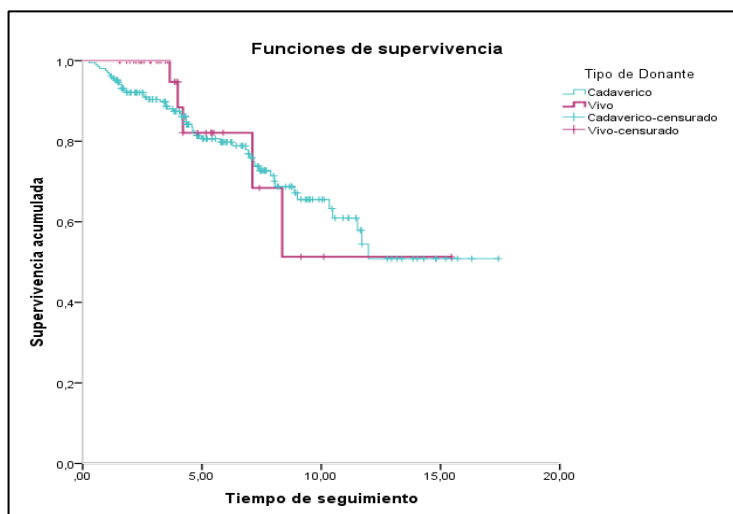


Figura 2. Sobrevida del injerto según el tipo de donante.

Log-Rank: $p=0,683$

Tabla 6. 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. Información de Europa extraída de Informe de ERA- EDTA(7)			

8.7. Análisis de regresión logística binaria de los factores asociados al fracaso tardío del injerto

Para el análisis multivariado se testearon varios modelos regresión logística binaria, 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.

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

Tabla 7. Análisis de regresión logística binaria de los factores asociados al fracaso tardío del injerto.		
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.		

8.8 Actitud de los pacientes frente a un segundo trasplante

Al final del estudio, de los pacientes que fracasaron 31 (aprox. 50%) optaron por un segundo trasplante en el centro del Hospital de Clínicas, como modalidad de sustitución de la función renal (ya recibieron otro trasplante renal, se encuentran en lista de espera o en estudio para la misma (Figura 3).

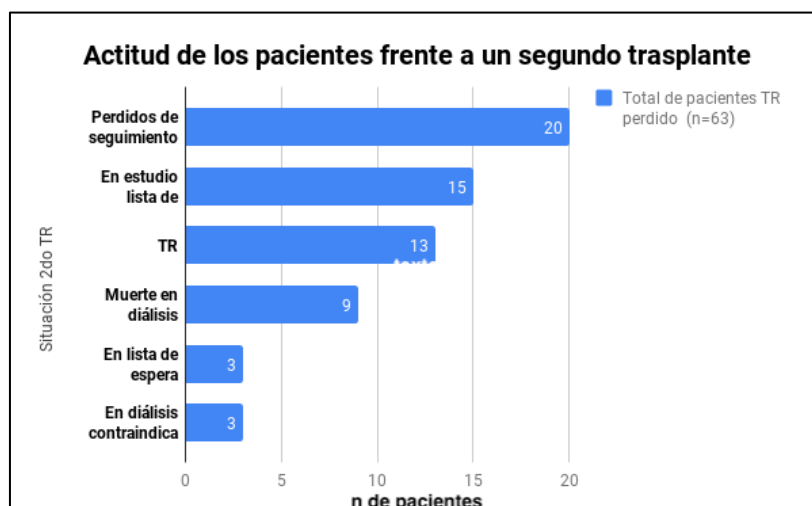


Figura 3. Actitud de los pacientes frente a un segundo trasplante. TR: trasplante

9. Discusión

El principal hallazgo del estudio fue la identificación del rechazo 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 del injerto fueron la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, el donante de criterio expandido y los episodios de rechazo tardío.

11.1 Características de la población con fracaso del trasplante renal.

En relación a las características de la población con fracaso tardío al momento del trasplante no se identificó claramente un grupo de riesgo teniendo en cuenta la edad y el sexo. Sin embargo, si es posible identificar un grupo de riesgo de no adherencia al tratamiento inmunosupresor que consiste en paciente más jóvenes, como se ha encontrado en otros estudios(33).

Dado que el rechazo fue la causa de pérdida del TR más frecuente, se analizó el riesgo inmunológico de los pacientes al momento del trasplante, el cual no tuvo diferencias significativas entre los grupos. El número de incompatibilidades HLA fue similar, al igual que el número de embarazos, y trasplantes previos. Con respecto al PRA, hubo una tendencia a una mediana mayor en el grupo de fracaso tardío de injerto, la cual tampoco fue significativa. En la población femenina, el embarazo se considera un evento sensibilizante importante, por lo que se esperaba un mayor número de pacientes que hayan cursado embarazos pertenecientes al grupo TR con trasplante tardío. Este resultado no fue el

encontrado. Es probable que esto sea consecuencia de la predominancia de sexo masculino en este grupo de TR con fracaso tardío. Otra variable importante es la presencia de anticuerpos donante específicos, la cual se realiza en el centro a partir de 2015, no existe un número suficiente de pacientes para poder evaluar su rol en el rechazo de injerto por todos reconocido(19). El único evento sensibilizante que presentó diferencias entre los grupos fue el número de transfusiones, la cual fue significativamente mayor en el grupo de fracaso. Sin embargo, hay muchos pacientes de los cuales no se cuenta con la información como para adjudicarle una verdadera significancia.

11.2 El rechazo mediado por anticuerpos como principal causa de fracaso

Dentro del rechazo, el más frecuente fue el mediado por anticuerpos y el mixto. Esto coincide con lo encontrado en otras cohortes (4) donde el rechazo mediado por anticuerpos representa el 50% de las causas de fracaso tardío del injerto, porcentaje similar al evidenciado en este estudio. Sin embargo, es importante resaltar que puede existir un sesgo de información en el diagnóstico de rechazo por la biopsia renal. Ya que se analizó el informe de las biopsias renales según el Banff vigente en cada una (2002, 2004, 2009 y 2013), aunque algunas se reclasificaron cuando el diagnóstico del informe lo permitía. 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(15). Por tanto, es de destacar que esta categoría podría aumentar si se realizara un nuevo relevamiento diagnóstico. Entre los rechazos el que más se vinculó con la pérdida fueron los episodios tardíos, luego de los 3 primeros meses, que es más vinculado a la adherencia. (4)

11.3 Características de los donantes con fracaso tardío del injerto: donante de criterio expandido

Se valoraron las características del donante que pueden haber influido en el fracaso del injerto. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los donantes con criterio expandido, la cual fue mayor en el grupo de TR con fracaso tardío, en concordancia con lo observado en países de Europa(38)(39). En cuanto a las variables descriptivas de los donantes: fumador, hipertensión, obesidad, diabetes, IRA, no se pudo analizar su influencia en el fracaso del injerto, dado que en un 25% de pacientes el dato estaba incompleto. Este hecho fue mayor en el grupo de TR con fracaso tardío que en el TR activo, por lo que estas variables no fueron de utilidad para el análisis.

11.4 Evolución postrasplante: eventos que se asocian al TR con fracaso tardío del injerto

Los episodios de rechazo agudo tardío y la insuficiencia renal de inicio se asociaron con el fracaso tardío de los injertos. La evolución postrasplante se dividió en eventos tempranos y tardíos (menor y mayor de 3 meses respectivamente). Recientemente se ha reconocido que los eventos tardíos son los que más condicionan la sobrevida postrasplante (36). En cuanto a los eventos tardíos, el tiempo a la primer biopsia fue mayor en el grupo con fracaso del injerto, hecho que también se encontró en otros estudios (20). El rechazo tardío fue más frecuente en el grupo con fracaso del injerto, fundamentalmente debido a la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor. Se cree que hay 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, (4). 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 cuando existe no adherencia al tratamiento inmunosupresor.

Dentro de los eventos tempranos, la IRI se asoció de forma significativa con el fracaso tardío del injerto. Es reconocido hace varias décadas el papel de la insuficiencia renal de inicio en el fracaso del injerto, que también fue comprobada en este estudio, tanto por las lesiones crónicas que pueden haber quedado como por el mayor riesgo de rechazo, que también fue evidenciado en este estudio (40)(29). Es importante el rol de la insuficiencia renal de inicio en la sobrevida a largo plazo. En este estudio se evidenciaron como factores de riesgo para la misma los donantes cadavéricos y el tiempo de isquemia fría, ambos factores en los que el Equipo de Trasplante puede influir para mejorar la sobrevida de los injertos.

11.5 Rol de la no adherencia al tratamiento en el fracaso tardío del injerto

Una de las variables de mayor relevancia para el fracaso tardío del injerto fue la no adherencia al tratamiento inmunosupresor referida por el personal médico y de enfermería, aumentando el riesgo de fracaso en más de cuatro veces. Si bien no existe una forma estandarizada y fiel 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. (Anexos)(41)(34)

Se evidenció que los rechazos tardíos tienen relación con la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, como se observa en diversos estudios, (4). Los porcentajes de no

adherencia, son similares a los de Estados Unidos, con la gran diferencia de que en Uruguay, la cobertura de la medicación inmunosupresora es universal: para el total de la población de trasplantados durante el total del tiempo de sobrevida del injerto garantizada por el Fondo Nacional de Recursos. Esto implica que la responsabilidad de continuar con el tratamiento es puramente dependiente del paciente, y no existe tanta influencia de factores económicos en la falta de continuidad de la toma de la medicación. Se desconocen los factores precisos que podrían llevar a un paciente 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, etapa del ciclo vital del paciente, considerando que los más jóvenes pueden no tener conciencia de la importancia de la toma de la medicación. Estos factores podrían relevarse en estudios futuros, con el objetivo de identificarlos y poder tomar medidas competentes con el fin continuar en el proceso de la reducción de la tasa de rechazo y aumento del tiempo de sobrevida del injerto. Es importante tener en cuenta, que la valoración de la variable “no adherencia” en este estudio, puede contener sesgos de información, ya que aún no existe una forma estandarizada de valoración de la misma, es posible que no haya información precisa con respecto a un gran número de pacientes. Aunque es de destacar que se correlacionó con el fracaso tardío y el rechazo, es probable que la ocurrencia de estos eventos influya subjetivamente a considerar a los pacientes como no adherentes. Por tanto, es importante poder evaluar mejor el componente de no adherencia. Es importante destacar que existen países que realizan apoyo con respecto a la adherencia postrasplante, como lo es Alemania (33), siendo esta una herramienta preventiva para evitar el rechazo y así el aumento de la carga de inmunosupresión, evitando el mayor riesgo de los efectos adversos.(20)

11.6 Sobrevida del injerto censurada por muerte

La sobrevida de los trasplantes renales realizados en el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas es comparable a la sobrevida de centros de países de altos ingresos, como Europa y estados Unidos (Tabla. 3). Teniendo en cuenta que Uruguay desde el 2013 para la Sociedad Internacional de Nefrología pertenece a los países con altos ingresos de América Latina, según el World Bank list economies.

11.7 Actitud de los pacientes frente a un segundo trasplante

El 50% de los pacientes eligió un segundo trasplante como modalidad de sustitución de la función renal a largo plazo. Lo que sugiere que los pacientes con el transcurso de tiempo reconocen al trasplante como la mejor modalidad de sustitución de la función renal(42) que les proporciona una mejor calidad de vida. Sin embargo, es conocido que estos pacientes con fracaso tardío del trasplante renal tienen un riesgo incrementado de rechazo en

un trasplante subsiguiente y menor sobrevida del mismo con mayor número de complicaciones. Por lo tanto, parece fundamental poder identificar los pacientes con adherencia inadecuada asociado a un monitoreo del sistema inmune para poder mejorar la supervivencia de los injertos a largo plazo.

9.8 Limitantes del estudio:

Al ser un estudio retrospectivo, existe un sesgo de información, generando falta de datos en las historias clínicas. Debido a que no se respeta el formulario estándar para completar las historias clínicas, en muchas ocasiones datos del donante o del receptor están incompletos, por lo tanto algunas variables no pudieron ser analizadas. La adherencia al tratamiento es una variable compleja de evaluar, al no tener un criterio específico se genera otro sesgo de información. Es importante resaltar que puede existir un sesgo de información en el diagnóstico de rechazo por la biopsia renal, ya que se analizó el informe de las biopsias renales según el Banff vigente en cada una (2002, 2004, 2009 y 2013), aunque algunas se reclasificaron cuando el diagnóstico del informe lo permitía. 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 (15). Otra limitante es que en Uruguay recién desde 2015 se puede comprobar histológicamente la nefropatía BK virus. Finalmente, otra limitante de la extensión temporal del estudio y del caudal de pacientes del Centro de trasplantes del Hospital de Clínicas, 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.

10. Conclusiones. La principal causa de fracaso de los injertos fue el rechazo siendo el rechazo por anticuerpos aislado o mixto la forma histológica más frecuente. Los principales factores de riesgo para el fracaso del injerto fueron: la no adherencia al tratamiento, el donante criterio expandido. En un futuro, sería oportuno el diseño de estrategias que permitan detectar precozmente la no adherencia en forma más precisa para poder realizar una intervención temprana con abordaje multidisciplinario y poder influir en las tasas de rechazo tardío y por ende de fracasos de los injertos. Así como diseñar estrategias para disminuir la insuficiencia renal de inicio como acortar los tiempos de isquemia y el aumento del pool de donantes con el donante vivo para la mayor duración de los trasplantes.

11. Agradecimientos

Se agradece al Hospital de Clínicas por facilitar el acceso a la información. De igual manera al personal de enfermería, que colaboraron en brindar información sobre la adherencia al tratamiento, a la Dra. Mariela Garau por el procesamiento de datos y al grupo de fisiopatología del piso 15 que cedió su lugar de trabajo para poder elaborar la investigación.

12. Bibliografía

1. Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg* [Internet]. 1976;184(5):565–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1345481&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Sass DA, Doyle AM. Liver and Kidney Transplantation: A Half-Century Historical Perspective. *Med Clin North Am* [Internet]. 2016;100(3):435–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2015.12.001>
3. Informe anual Centro de Trasplante Hospital de Clinicas. 2017.
4. 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.
5. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-Term Renal Allograft Survival in the United States: A Critical Reappraisal. *Am J Transplant* [Internet]. 2011;11(3):450–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x>
6. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Kaplan B. Long-term renal allograft survival: Have we made significant progress or is it time to rethink our analytic and therapeutic strategies? *Am J Transplant*. 2004;4(8):1289–95.
7. United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014. [Internet]. 2014. Available from: <https://www.usrds.org/2014/view/>
8. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in europe and the united states: Strikingly different long-Term outcomes. *Transplantation*. 2013;95(2):267–74.
9. Halloran P. Call for revolution: a new approach to describing allograft deterioration. *Am J Transplant* [Internet]. 2002;1960(1):195–200. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-6143.2002.20301.x/full>
10. 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*. 2009;9(3):527–35.
11. 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.

12. Legendre C, Loupy A, Rabant M, Aubert O, Rabaté C, Delville M, et al. Aspects actuels des rejets aigus humoraux. *Nephrol Ther.* 2014;10(6):479–83.
13. Solez K, Racusen LC. The Banff classification revisited. *Kidney Int [Internet].* 2013;83(2):201–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.395>
14. Mengel M, Husain S, Hidalgo L, Sis B. Phenotypes of antibody-mediated rejection in organ transplants. *Transpl Int.* 2012;25(6):611–22.
15. 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;48(2):612–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.03.019>
16. 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.* 2018;18(1):180–8.
17. Comai G, Ravaioli M, Baraldi O, Cuna V, Gasperoni L, D'Arcangelo GL, et al. Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection. 2017;190:156–67. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/468962>
18. Garg N, Samaniego MD, Clark D, Djamali A. Defining the phenotype of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: Advances in diagnosis of antibody injury. *Transplant Rev [Internet].* 2017;31(4):257–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2017.08.005>
19. Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):182–92.
20. Mariana Seija, Marcelo Nin, Rossana Astesianoa RC. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnostico y alternativas terapéuticas. Elsevier España. 2017;4(1):12–21.
21. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: A population-based study. *Lancet [Internet].* 2013;381(9863):313–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61265-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61265-3)
22. Cardini, Raúl, Nieves María, Andrade Liliana, Blanco Carlos, Chifflet Liliana, Cruz Zulma, Fernandez María, Forster Thais, Gomes Marcus, Obrador Gregorio, Pérez Jorge, Poblete Hugo RF. Nefrología Latinoamericana [Internet]. Vol. 4. 2017. 12-21 p. Available from: <http://www.slanh.net/wp-content/uploads/2017/12/RECOMENDACIONES-PARA-EL-ESTUDIO-Y-TRATAMIENTO-DE-LA-ANEMIA-EN-PACIENTES-CON-ERC.-ACTUALIZACION-MAYO-2017.pdf>
23. Elfadawy N, Yamada M, Sarabu N. Management of BK Polyomavirus Infection in Kidney and Kidney-Pancreas Transplant Recipients: A Review Article. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(3):599–613.
24. Yamamoto I, Yamakawa T, Katsuma A, Kawabe M, Katsumata H, Hamada AM, et al. Recurrence of native kidney disease after kidney transplantation. *Nephrology.* 2018;23:27–30.
25. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary

- glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int* [Internet]. 2017;91(2):304–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.08.030>
26. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481–508.
27. Melilli E, Bestard O, Cruzado JM, Zorita IN, Grinyó JM, Castela AM. Trasplante de riñones con criterios expandidos : manejo y resultados a largo plazo. *Nefrol Supl Extraordin*. 2011;2(5):98–104.
28. Zhao H, Alam A, Soo AP, George AJT, Ma D. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. *EBioMedicine* [Internet]. 2018;28:31–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.025>
29. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2279–96.
30. Barba J, Zudaire JJ, Robles JE, Tienza A, Rosell D, Berián JM, et al. ¿Existe Un Intervalo De Tiempo De Isquemia Fría Seguro Para El Injerto Renal? *Actas Urol Esp* [Internet]. 2011;35(8):475–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2011.03.005>
31. I. S, S. MD, C. T, E. K, R. K, C. K. The effect of cold ischemia time on the delayed graft function and acute rejection in kidney transplantation. *Transpl Int* [Internet]. 2011;24(5):301. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=70528191>
32. Malheiro J, Santos S, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, et al. Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival. *Hum Immunol* [Internet]. 2018;79(6):413–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.03.004>
33. Scheel J, Reber S, Stoessel L, Waldmann E, Jank S, Eckardt KU, et al. Patient-reported non-adherence and immunosuppressant trough levels are associated with rejection after renal transplantation. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):1–7.
34. 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* [Internet]. 2017;28(11):3353–62. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2017030287>
35. Moreso F, Hernández D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia*. 2013;33(1):14–26.
36. Gaston RS, Fieberg A, Hunsicker L, Kasiske BL, Leduc R, Cosio FG, et al. Late graft failure after kidney transplantation as the consequence of late versus early events. *Am J Transplant*. 2018;18(5):1158–67.
37. Ef PMB, Ef S, Ef P, Nota F, Qsftj MQPS, Mbt FO, et al. *medicina intensiva*. 2009;33(6):282–92.
38. Querard A-H, 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* [Internet]. 2016;29(4):403–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/tri.12736>

39. Van Ittersum FJ, Hemke AC, Dekker FW, Hilbrands LB, Christiaans MHL, Roodnat JJ, 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.
40. Helfer MS, Pompeo J de C, Costa ORS, Vicari AR, Ribeiro AR, Manfro RC. Long-term effects of delayed graft function duration on function and survival of deceased donor kidney transplants. *J Bras Nefrol [Internet]*. 2018;1–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002018005003501&lng=en&tlng=en%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300438
41. Israni AK, Riad SM, Leduc R, Oetting WS, Guan W, Schladt D, et al. Tacrolimus trough levels after month 3 as a predictor of acute rejection following kidney transplantation: A lesson learned from DeKAF Genomics. *Transpl Int.* 2013;26(10):982–9.
42. Guías SEN, Marcén R, Fernández A, Lucas MF, Teruel JL, Pérez-flores I, et al. Retrasplante. *Rev Nefrol española [Internet]*. 2009;29(Evidence C):62–71. Available from: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-retrasplante-X0211699509004477>

13. Anexos.

Tabla 1. Factores asociados a la insuficiencia renal de inicio			
	Insuficiencia renal de inicio		
	Si (n=87)	No (n=139)	valor p
DCE, (%)	15,1	12,9	0,972
Edad al trasplante, mediana (RIQ)	37 (29-49)	42 (30-53)	0,19
DM receptor, (%)	21	16,7	0,923
Raza caucásica, (%)	93	96	0,506
Sexo femenino, receptor (%)	53,9	50,7	0,52
Tipo de donante cadavérico	94,4	79,8	0,006
Trasplantes previos (%)	19,3	3,5	0,000
Tiempo de isquemia fría, mediana (RIQ)	16 (13-19)	14 (10-19)	0,027
Rechazo			0.028
No	57.3	72.4	
solo precoz	1.1	0	
solo tardío	18	16	
precoz y tardío	23.6	11	

Tabla 2. Características de la población según el contexto de fracaso.						
	Minimización de IS por neoplasia n=2	Minimización de IS por infección (n=5)	Abandono medicación (n=5)	No adherencia (n=24)	Adherencia (n=22)	sin dato (n=5)
Edad al trasplante, años, mediana(RIQ)	34 (32-36)	34 (31-34)	25 (24-28)	30 (25-47)	51 (31-59)	29 (23-42)
Sexo masculino, n	0	1	4	15	14	3
Tiempo en diálisis, años, mediana(RIQ)	13 (11-14)	6.7 (3-10)	1,7 (1,3-5)	6 (0,9-8)	3(2-6)	10 (1-10)

IS: inmunosupresión

Tabla 4.. Determinaciones que se realizan en el Hospital de Clínicas desde 2015	
Variables	TR activo
DSA clase 1, n	8
DSA clase 2 , n	8
Viremia BKV % , n	27

DSA: anticuerpos donante específico. BKV: BKVirus. n: número de pacientes.

Tabla 3. Características de la población al trasplante y en la evolución según la adherencia al tratamiento			
	Adherencia al tratamiento		
	Si (n=62)	No (n=181)	valor p
Sexo masculino, (%)	56	45	0,085
Patología de base del receptor(%)			0,045
Glomerulopatía	30.9	50	
Tubulointersticial	16.9	21	
Poliquistosis renal	6.7	4.8	
Vascular	14	6.5	
Otros	14	14.5	
DM receptor, (%)	22.6	6,7	0,03
Raza caucásica, (%)	96.7	91.1	0.118
Edad al trasplante, mediana (RIQ)	43 (33-54)	31(24-40)	0.000
% de pacientes con al menos un nivel de Tacrolimus menor a 5 ng/ml			
año 1	20.3	56.8	0.03
año 2	15.3	26.8	0.081
año 3	22	42.9	0.017
Rechazo			0.032
No	72	56.5	
solo precoz	0.6	0	
solo tardío	12	27.4	
precoz y tardío	15	16.1	