



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR
ZUBIRAN

**ADHERENCIA A LOS MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES EN PACIENTES
POST TRASPLANTE RENAL**

TESIS PARA OBTENER TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DRA. ROSARIO GUADALUPE HERNANDEZ ORTEGA

TUTORES DE TESIS

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO

DR. RODRIGO JESUS ROSADO CANTO

Ciudad de México 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor Titular del curso de Medicina Interna

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro
Profesor Adscrito al Servicio de Nefrología del INCMNSZ
Tutor de Tesis

Dr. Rodrigo Jesús Rosado Canto
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutor de Tesis

Dra. Rosario Guadalupe Hernández Ortega
Medico Residente de 4º año de Medicina Interna INCMNSZ

Indice

Resumen.....	5
1. Introduccion	7
2. Marco Teorico.....	7
3. Planteamiento del problema.....	11
4. Justificacion.....	11
5. Pregunta de investigacion.....	12
6. Hipotesis.....	12
7. Objetivos.....	12
8. Metodo.....	13
9. Resultados.....	15
10. Discusion.....	18
11. Conclusiones.....	19
12. Anexos.....	21
13. Bibliografia.....	31

ABREVIATURAS

TR: Trasplante Renal

ERC: Enfermedad renal crónica

ICN: Inhibidores de calcineurina

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal

DM: Diabetes mellitus

HAS: Hipertensión arterial sistémica

IS: Terapia inmunosupresora

OMS: Organización Mundial de la Salud

TARA: Terapia antirretroviral altamente efectiva

SMAQ: Cuestionario simplificado de adherencia a los medicamentos

ITBS: escala de barrera a la terapia inmunosupresora

INNSZ: Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán

TRDV: Trasplante renal de donador vivo

TRDC: Trasplante renal de donador fallecido

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal; sin embargo el TR involucra riesgos inherentes como rechazo del injerto, infecciones, neoplasias entre otras complicaciones.

La principal causa de pérdida del injerto es la falta de adherencia a los medicamentos inmunosupresores (IS), medir su adherencia es un reto clínico.

Objetivo: Conocer la prevalencia de la baja adherencia a la terapia IS en pacientes adultos post-TR en distintos periodos de seguimiento en el INNSZ.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, descriptivo. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años que acudieron a consulta de seguimiento en diferentes períodos de seguimiento (primeros tres meses=grupo 1, tercer mes al tercer año post TR=grupo 2 y posterior al tercer año TR=grupo 3) a los cuales se les aplicó un cuestionario previamente validado para adherencia simplificada a los medicamentos (SMAQ) y escala de barrera a la terapia inmunosupresora (ITBS).

Resultados: Se aplicaron 113 encuestas (28 grupo 1, 34 grupo 2, 51 grupo 3), sin presentar diferencia en género en ninguno de los tres grupos. La etiología de la ERC KDIGO G5 se desconoce en 50%, 56% y 65% en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente ($p=0.14$). El trasplante renal fue donante vivo con las siguientes frecuencias: 50, 50 y 78% para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente ($p=0.008$). En el grupo 3 el 61% de los sujetos fueron incumplidores clasificados por cuestionario SMAQ, siendo esta frecuencia diferente a la encontrada en los grupos 1 y 2 ($p<0.001$), por cuestionario ITBS solo el 29% en el grupo 3 son no adherentes, siendo esta frecuencia numéricamente mayor a la encontrada en los grupos 1 y 2, pero no estadísticamente significativa ($p=0.32$). Por medio del cuestionario SMAQ no se encontró diferencia entre los pacientes cumplidores e incumplidores en alguno de los desenlaces: delta de TFGe, tasas de rechazo, seguimiento inadecuado y variabilidad de los niveles de ICN. Por el contrario, los sujetos clasificados como no adherentes en el grupo 3 por medio del cuestionario ITBS se asociaron a una disminución de la TFGe, delta de $-11.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ en no adherentes vs $-3 \text{ mL/min/1.72m}^2$ en adherentes ($p < 0.001$) y mayor tasas de rechazo (64% vs 33%, $p=0.05$), no se observaron diferencias en estos desenlaces entre los sujetos adherentes y no adherentes de los grupos 1 y 2. Incluyendo a los tres grupos, mediante el cuestionario ITBS se observó que los sujetos no adherentes tiene mas variabilidad en los niveles de tacrolimus (coeficiente de variación 41.4% vs

33.8%, $p=0.05$) y tienden presentar un seguimiento inadecuado con respecto a los adherentes clasificados por ITBS (22% vs 8%, $p=0.07$).

Por medio de analisis de regresión logistica multivariado se encontraron como factores de riesgo independientes asociados a no adherencia por medio del cuestionario SMAQ: Género femenino (OR 2.63, IC95% 1.1-6.0) y TR en pediatria (OR 3.95, IC95% 1.1-13.6); los factores de riesgo independiente para no adherencia por cuestionario TOS fueron: Escolaridad baja (OR 4.32, IC95% 1.3-14.3) , TR en pediatría (OR 4.79, IC95% 1.4-16.1) y como factor protector nivel socioeconómico bajo (OR 0.30, IC95% 0.1-0.87).

Conclusiones: Con ambos cuestionarios se documentó un incremento de la prevalencia de no adherencia conforme pasa el tiempo en el período postrasplante. La no adherencia clasificada mediante el cuestionario ITBS se asoció a menor TFGe y mayor tasa de rechazo en el grupo que lleva mas tiempo postrasplante, asi como a mayor variabilidad de los niveles de tacrolimus en todo el grupo de sujetos no adherente.

1. INTRODUCCION

El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica terminal (ERC), en pacientes que no exista contraindicación. El impacto positivo en mortalidad, calidad de vida y costos han sido replicados en múltiples escenarios a nivel mundial.

Sin embargo el TR involucra riesgos inherentes como los son: el rechazo del injerto, infecciones, neoplasias entre otras complicaciones, las cuales implican un incremento en las hospitalizaciones, toma de laboratorios y costos. Todo esto ve su consecuencia en un deterioro de la calidad de vida y un aumento en la mortalidad. (1)

2. MARCO TEORICO

Epidemiología de ERCT

La ERC es un problema de salud a nivel mundial, que consume desproporcionalmente recursos. El costo de salud en estos pacientes es 1.8 veces mayor comparado con aquellos que no padecen ERC y hasta 10.3 veces mayor en pacientes con terapia de sustitución renal. (2)

La ERC afecta aproximadamente 13.1% de la población de EUA; la diabetes mellitus es la causa más prevalente, atribuyéndosele hasta en un 44%, seguido de la hipertensión arterial en un 28%, glomerulonefritis 6% y enfermedad renal poliquística 2%. (2)

En su seguimiento post TR, la mitad de los pacientes mueren con injerto funcional, principalmente de causas cardiovasculares. La otra mitad de los pacientes pierde su injerto con una media de 12 años para donante vivo y 10 años para donante cadavérico. (3)

Causas de rechazo del injerto renal

En las últimas décadas la incidencia de rechazo agudo (RA) durante el primer año post TR ha alcanzado cifras menores al 15% con una supervivencia del injerto mayor a 90% para donador cadavérico y 95% para donante vivo. A pesar de estos importantes logros, la pérdida anual

continúa siendo del 4% y la supervivencia a largo plazo se ha modificado poco en el mismo periodo de tiempo.

Las pérdidas del injerto renal son debidas a mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Los principales mecanismos no inmunológicos dependen del tiempo pos trasplante, iniciando con complicaciones quirúrgicas, urológicas (estenosis ureteral) e infecciosas (nefritis por virus BK) y otros mecanismos más indolentes como HAS, hiperuricemia, obesidad etc. De igual forma, los mecanismos inmunológicos se presentan en distintas frecuencias según el tiempo postrasplante, siendo el rechazo hiperagudo y agudo acelerado la expresión más temprana y más grave de rechazo mediado por anticuerpos. El daño tubular tardío con glomerulopatía del trasplante, incremento de glomerulosclerosis y anomalías microvasculares está asociado primordialmente a rechazo crónico mediado por anticuerpos, en segundo término la recurrencia de la enfermedad primaria y de manera coadyuvante la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, HAS, entre otros. (4)

La terapia inmunosupresora (IS) tanto de inducción como de mantenimiento, es el pilar fundamental de los buenos resultados a corto y mediano plazo. En la actualidad la terapia IS de mantenimiento más aceptada a nivel mundial es la triple que consiste en un inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un agente antiproliferativo (mofetil micofenolato o azatioprina) y corticoesteroide. (4)

La adherencia a los medicamentos IS es crítica para el mantenimiento de un trasplante de órgano sólido; la no adherencia a estos medicamentos (definida como toma de medicamentos < 95.1% de los días) es la causa más común de rechazo del injerto que puede ser prevenible. En la literatura se ha reportado este comportamiento con una frecuencia que oscila entre 23 y 50 %, atribuyéndosele hasta el 36% de las pérdidas del injerto. (4 - 6)

Entre los factores de riesgo de la falta de adherencia a los IS se han encontrado la falta de apego a régimen de diálisis, enfermedades psiquiátricas, desórdenes de personalidad, abuso de sustancias, transición de un programa de trasplantes de niños a adultos, comportamientos de alto riesgo y soporte socioeconómico. (4)

La no adherencia ha sido definida como el grado al cual las acciones de los pacientes no son acordes a las recomendaciones médicas (fallas de manera repetitiva a las consultas de seguimiento o realizarse estudios de laboratorio). Esta puede ser una decisión intencionada o con conocimiento de ello. (3,8)

Múltiples factores contribuyen a esta decisión, la OMS categoriza 5 factores que pueden influir en la adherencia como factores socioeconómicos, barreras organizacionales de salud, factores relacionados a la enfermedad, al tratamiento y al paciente. (2)

Medir la adherencia a los medicamentos prescritos ha sido siempre un reto clínico. Existe una gran variedad de métodos que han sido estudiados y pueden subdividirse a grandes rasgos como mediciones directas u objetivas y mediciones indirectas. Actualmente se considera el estándar de referencia al monitoreo electrónico el cual consiste en dispositivos que cuantifican la apertura del recipiente con medicamento. Debido a la poca practicidad de dicho método, se han buscado medidas subrogadas como medición de niveles del fármaco en sangre u orina, exámenes de laboratorio y otros desenlaces clínicos relacionados como tasa de rechazo agudo y pérdida del injerto. (6)

La medición de la adherencia a fármacos ha sido ampliamente estudiada en patologías como VIH; los recientes avances de la terapia antiretroviral altamente efectiva (TARA) ha disminuido los porcentajes de hospitalización, infecciones oportunistas y muerte asociada a VIH. El objetivo del tratamiento es la supresión de la replicación viral. Las potenciales consecuencias de no adherencia a la TARA son falla al tratamiento resistencia y transmisión de virus resistentes. Similar a otras patologías crónicas la adherencia a TARA muestra un porcentaje entre 10-90%; por tanto las medidas de adherencia es un componente esencial en la terapia contra VIH.

No hay un estándar de oro para medir la adherencia los abordajes empleados incluyen auto-reporte del paciente, visitas programadas a los pacientes, conteo de píldoras, medir niveles de fármacos, marcadores subrogados biológicos y el uso de un sistema de monitoreo de medicamentos. Sin embargo ningún es completamente preciso y muchos no son aplicables en la práctica clínica con la única excepción de las medidas de auto reporte.

Las ventajas del método de auto reporte es la simplicidad y su uso viable, la desventaja es la tendencia a sobre- estimar la adherencia. Por tanto para los pacientes con VIH se realizó un cuestionario simplificado de adherencia a los medicamentos (SMAQ) para evaluar la adherencia. Este cuestionario fue basado sobre la escala de Morisky. El SMAQ se consideró positivo cuando un paciente no adherente fue detectado.

El estudio donde fue validado el SMAQ llamado GEEMA; se aplicó a 3004 pacientes con VIH en 69 hospitales de España, los resultados documentaron 72% de sensibilidad, 91% de especificidad para identificar paciente no adherentes comparado con el sistema de monitoreo de medicamentos (7).

Medir la adherencia a medicamentos prescritos es difícil; los métodos utilizados para medir adherencia necesitan ser precisos porque los resultados pueden ser utilizados para realizar cambios en la práctica. Hay varios métodos para medir adherencia en medicamentos ya sea de manera objetiva o indirecta como se mencionó previamente. La medida más objetiva es la observación directa del paciente de la toma del medicamento, sin embargo esto es una medida invasiva para el paciente y claramente impráctico. Actualmente es estándar de oro es el monitoreo electrónico, sin embargo es costoso y se asume que una vez que el paciente abre el frasco tomara el medicamento.

Las medidas subrogadas de adherencia al medicamento incluyen medir los niveles de medicamento en orina, sangre, laboratorios y la medida de rechazo. El conteo de píldoras puede ser preformado donde la adherencia es determinada al calcular el número de pastillas prescritas menos el número que tiene; este método también sobre-estima el consumo y no puede evaluar el tiempo de las dosis.

Actualmente uno de los marcadores de la no adherencia mas practico es el monitoreo de los niveles; variaciones en dichos niveles pueden indicar ingestion erratica del medicamento. Se ha documentado que la variabilidad amplia en los valores determinada con desviacion estandar se asocia con incremento en el numero de rechazos y se asume que esta variabilidad representa no adherencia. (10)

Cada método para medir adherencia a medicamentos tiene sus fortalezas y debilidades, por tanto usar más de un método probablemente mejore el valor de los signos.

Los pacientes dejan de consumir sus medicamentos debido a los efectos adversos; los medicamentos inmunosupresores tienen una variedad de efectos adversos incluyendo diarrea, insomnio, pérdida de peso, fatiga, pérdida de cabello y están asociados con cáncer de piel (6).

Dentro de los métodos indirectos se encuentran los cuestionarios. Uno de los más utilizados es la escala de barrera a la terapia inmunosupresora (ITBS), el cual fue validado en Estados Unidos. Consta de 13 preguntas de las cuales 8 se consideran variables no controlables y 5 controlables ya que estas pueden ser modificadas por el paciente. Cada pregunta tiene 5 probables respuestas que van desde completamente de acuerdo hasta completamente en desacuerdo, asignado un puntaje de 1 al 5. La escala tiene un mínimo de 13 y un máximo de 65 puntos. En este estudio se definió $> 80\%$ como porcentaje de adherencia tomando en cuenta la sumatoria total de las 13 preguntas y $< 80\%$ como paciente no adherente (IS) (5).

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de ERCT en México es una de las más altas a nivel mundial. Siendo el TR la terapia de elección, se ha observado un incremento anual paulatino llegando a 2,707 trasplantes en el 2013. El cuidado posterior al evento quirúrgico de este grupo de pacientes, en muchos lugares se lleva a cabo de una manera poco constante y por personal no calificado. Debido a la alta prevalencia del problema y la escasez del recurso, es indispensable promover herramientas que aumenten la sobrevida del injerto y del paciente. La adherencia a la terapia IS, está cada vez más reconocida como uno de los factores más importantes para la sobrevida del injerto y la frecuencia de este problema en nuestro medio no tiene antecedentes.

4. JUSTIFICACION

El conocimiento de la frecuencia de la baja adherencia al tratamiento IS y los factores asociados en nuestro medio permitirá realizar estrategias para disminuirla. Por otra parte la asociación de la baja adherencia con desenlaces a corto y mediano plazo, en nuestro medio ayudará a valorar la reproducibilidad de las observaciones realizadas en otros países y con otras enfermedades. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INNSZ), se realizan 60 TR al año, los cuales tienen una vigilancia programada, lo que permite y hace factible el presente estudio.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de la baja adherencia en el paciente post TR?

¿El tiempo post-trasplante modifica la proporción de pacientes con problemas de apego al tratamiento IS?

6. HIPOTESIS

La baja adherencia se encontrará en el 20% de la población post TR en los primeros 3 meses y del 40% en pacientes con más de tres años post TR.

7. OBJETIVOS

7.1 Principal

Conocer la prevalencia de la baja adherencia a la terapia IS en pacientes adultos post-TR en distintos periodos de seguimiento.

7.2 Secundarios

Evaluar la asociación entre el grado de adherencia y diversos desenlaces relevantes en TR: tasa de rechazo agudo, tasa de filtrado glomerular estimada, variabilidad de los niveles de tacrolimus, pérdida del injerto y paciente.

Conocer los factores relacionados en la adherencia al tratamiento IS en nuestra población.

Definiciones

- No Adherente: en este estudio definimos lo definimos si en el cuestionario titulado escala de adherencia contestan a cualquiera de las opciones de la siguiente manera 1 si; 2 no; 3 si; 4 si, 5 C, D o E y en la 6 más de 2 días. En el segundo cuestionario titulado escala de barrera para la adherencia al tratamiento inmunosupresor se realiza sumatoria de acuerdo a cada respuesta correspondiendo 1 completamente de acuerdo; 2 de acuerdo; 3 normal; 4 desacuerdo y 5 completamente en desacuerdo. Con un puntaje mínimo de 13 y máximo de 65. Se considera no adherente < 80% de la sumatoria total.
- Adherente: si en el cuestionario titulado escala de adherencia contestan a cualquiera de las opciones de la siguiente manera 1 no; 2 si; 3 no; 4 no, 5 A o B, 6 Menos de 2 días. En el segundo cuestionario titulado escala de barrera para la adherencia al tratamiento inmunosupresor se realiza sumatoria de acuerdo a cada respuesta correspondiendo 1

completamente de acuerdo; 2 de acuerdo; 3 normal; 4 desacuerdo y 5 completamente en desacuerdo. Con un puntaje mínimo de 13 y máximo de 65. Se considera adherente > 80% de la sumatoria total.

- Mal apego a terapia sustitutiva: Aquellos pacientes que tengan una falta al mes a la sesión de hemodiálisis y/o falta de recambio de una bolsa de diálisis a la semana.
- Nivel socioeconómico bajo: Aquellos pacientes que por parte de trabajo social hayan sido clasificados con nivel 1,2 y 3.
- Escolaridad baja: Pacientes que tengan grado de estudios hasta la secundaria como máximo.
- Seguimiento inadecuado: falta de toma de laboratorios para una consulta y/o falta a una cita de seguimiento de trasplantes en un periodo de seis meses.
- Coeficiente de variación: Medida que correlaciona la variabilidad de los valores sericos de inmunosupresores usando desviación estandar, el cual se calcula a través de la siguiente fórmula $CV\%=(desviación\ estándar/promedio) \times 100$

8. METODO

Para el objetivo primario se realizará un estudio transversal, observacional y descriptivo el cual incluirá pacientes mayores de 18 años trasplantados renales que acudan a su consulta de seguimiento en el INNSZ.

Los pacientes serán divididos en tres grupos:

Grupo 1: pacientes trasplantados en el primer trimestre de vigilancia post-TR.

Grupo 2: pacientes trasplantados del primer trimestre al tercer año post TR

Grupo 3: pacientes trasplantados después del 3er año post TR.

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años trasplantados renales

Que acepten participar en el estudio

Que acudan a la unidad metabólica y/o consulta externa de trasplantes en el INNSZ

Criterios de exclusión

Que no acepten participar en el estudio

Descripción de la maniobra

Se realizará un cuestionario previamente validado, el cual consta de 34 reactivos los cuales se subdividen de la siguiente manera:

- a) Diez reactivos correspondientes a datos socio-demográficos del paciente,
- b) Dos preguntas acerca de la IS, la cual incluye el tipo y frecuencia de cada fármaco y la segunda investiga si requiere que alguien le ayude a la toma de sus medicamentos.
- c) Seis preguntas valoran la adherencia de medicamentos de cualquier tipo (estas 6 preguntas corresponden al SMAQ). Trece preguntas relacionadas a la información que recibió el paciente y su confort con la toma de IS (Cuestionario validado en estudio de trasplante de órganos sólidos el cual se comentó con detalle previamente) y por último 3 preguntas que valoran historia de rechazos del injerto, terapia sustitutiva previo al trasplante y si tuvo irregularidades con dicha terapia. (Ver Anexo 1) Dicho cuestionario se realizará en una sola visita a la cual el paciente acuda a consulta externa para su seguimiento, el tiempo aproximado para contestar los reactivos será de 15 minutos. No habrá necesidad de que el paciente presente ninguna característica para realizar dicho cuestionario.

Posterior a obtener el cuestionario en el expediente clínico se recabará información demográfica, de laboratorio y patología.

Como parte de los objetivos secundarios se recabarán variables relacionadas al apego del paciente: número de consultas, niveles promedio pre dosis de tacrolimus y calculo del coeficiente de variacion.

Para obtener el promedio de los niveles de tacrolimus en el grupo 1 se utilizaron todos los valores que se encontraban en el sistema post-TR hasta la fecha de aplicación de la encuesta; mientras que para el grupo 2 y 3 mínimo deberían contar con 4 valores en el sistema en el año previo a la aplicación de la encuesta.

Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva según el nivel de medición, se utilizarán frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para las variables continuas se realizará prueba de Kolmogorov Smirnov y según su distribución, será utilizado media con desviación estándar o mediana con intervalos intercuartilares. Para el objetivo primario se calculará la prevalencia de la

no adherencia en los diversos tiempos pos-trasplante. Posteriormente se agruparán a los pacientes como adherentes o no adherentes. Se compararán las distintas variables entre los grupos. En caso de las variables categóricas se realizará prueba de Chi2 o exacta de Fisher según corresponda, en cuanto las variables continuas se compararán con prueba T de student o U de Mann Whitney. Se realizará un análisis multivariado mediante regresión logística para el desenlace de no adherencia, ingresando al modelo aquellas variables que tengan un valor de $p < 0.15$ y con relevancia biológica. En cuanto los objetivos secundarios, para la comparación entre los grupos, según la distribución de la variable se utilizará prueba T de Student o U de Mann Whitney. Se compararán entre los grupos, la proporción de pacientes con pérdida de seguimiento, así como las variables relacionadas a este desenlace. Finalmente se comparará el coeficiente de variación de tacrolimus entre ambos grupos. (9)

Tamaño de muestra

Con base a la hipótesis, si durante el primer trimestre estimamos una prevalencia de mal apego del 20%, utilizando fórmula para proporciones ($n = [(Z\alpha)^2(PQ)] \div T^2$). Tomando una tolerancia del 0.1, se requieren 64 pacientes del primer trimestre. En el caso de los pacientes con más de un año en el cual estimamos una prevalencia del 40% de mal apego. Utilizando la misma fórmula para proporciones y con la misma tolerancia de 0.1 y un alfa 0.05, requerimos 94 pacientes.

9. RESULTADOS

Se aplicaron 124 encuestas al mismo número de sujetos; 28 del grupo 1 los cuales se incluyeron en su totalidad; 41 del grupo 2 y 55 del grupo 3, eliminando 7 y 4 sujetos respectivamente por falta de niveles de inmunosupresores para su análisis.

Los datos demográficos se describieron en la tabla 1; en la población incluida la mediana de edad fue similar entre los tres grupos : 41 (19-69), 34 (19-66) y 37 (19-73) años respectivamente; en cuanto al género, en los 3 grupos el porcentaje similar. En los tres grupos, la mayor proporción de casos de ERCT fue de etiología no conocida.

La mediana de tiempo en diálisis previo al trasplante fue de 24 meses para el grupo 1 y 2 , comparado con 12 meses para grupo 3, $p < 0.01$. Todos los trasplantes del grupo 1 y la mayor proporción del grupo 2 (85%) se realizaron en el INNSZ, contrario a lo observado en el grupo 3, que solo el 63%, se realizó en el INNSZ ($p = 0.001$).

Se encontró mayor proporción de receptores de TR de donante vivo en el grupo 3 (40%) comparado con el grupo 1 14 pacientes (50%), grupo 2 17 pacientes (50%) $p < 0.01$. En cuanto al TR anticipado, este se realizó en una minoría de los casos y fue similar en los tres grupos: 10.7%, 5.8%, 19.6%, respectivamente grupos 1,2 y 3.

El esquema de inducción que se utilizó en el grupo 1 y 2 con mayor frecuencia fue timoglobulina (68% y 44%, respectivamente), en la mayor proporción de casos del grupo 3, se desconoció el tipo de inmunosupresión empleada (53%). El esquema de mantenimiento mayormente empleado en el grupo 1 y 2 fue tacrolimus, mofetilmicofenolato y prednisona (96% y 82%, respectivamente), dicho esquema se encontraba indicado en solo el 57% de los pacientes del grupo 3.

Adherencia versus no adherencia

En el análisis con el cuestionario SMAQ se observó una frecuencia diferente de adherencia entre los tres grupos, incrementándose a mayor tiempo de trasplante: en el grupo 1 10.7%, en el grupo 2 52.9% y en el grupo 3 60.8%. dicha diferencia fue significativa ($p < 0.001$). En el cuestionario ITBS también se observó un incremento en la frecuencia de no adherencia con respecto a la temporalidad del trasplante: grupo 1 14.3%, grupo 2 23.5% y grupo 3 29.4%, sin embargo esta diferencia no fue significativa ($p = 0.32$) (Tabla 2).

Desenlaces por grupo analizando adherentes versus no adherentes por cuestionario SMAQ

La TFGe basal estimada mediante la fórmula CKD-EPI en sujetos adherentes versus no adherentes fue similar en los tres grupos. Al analizar el cambio de TFGe a través del tiempo (delta de TFGe), no se encontró diferencias en los 3 grupos entre los sujetos adherentes y no adherentes: en el grupo 1 adherentes $-1.1 \text{ mL/min/1.73m}^2$ versus $-2.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ en no adherentes ($p = 0.57$); en el grupo 2 $-7.1 \text{ mL/min/1.73m}^2$ en adherentes y 0 mL/min/1.73m^2 no adherentes ($p = 0.13$); y en el grupo 3 $-5.1 \text{ mL/min/1.73m}^2$ adherentes versus $-5.8 \text{ mL/min/1.73m}^2$ en no adherentes ($p = 0.95$).

Con respecto al desenlace mal seguimiento, evaluado a los tres grupos de forma global, no se encontró diferencia entre adherentes y no adherentes: 10% y 13%, respectivamente ($p = 0.5$); tampoco se observó diferencia entre los sujetos adherentes y no adherentes de los grupos 2 y 3 (tabla 3.1).

La tasa de rechazos fue similar en la totalidad de los pacientes analizados: 24% adherentes y 35% no adherentes ($p=0.22$), la distribución por grupos en el 1: 4% y 50% ($p=0.16$) adherentes versus no adherentes; grupo 2: 26% y 20% ($p=1$) y en el grupo 3: 44% versus 42% ($p=0.88$). (Tabla 3.2).

Desenlaces por grupo analizando adherentes versus no adherentes por cuestionario ITBS

La tasa basal estimada mediante CKD-EPI en sujetos adherentes versus no adherentes fue similar en ambos grupos. Al analizar el cambio de TFGe a través del tiempo (delta de TFGe), si se encontró diferencia significativa en el grupo 3 entre los sujetos adherentes y no adherentes: En el grupo adherente $-3\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ versus $-11.6\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ($p=0.001$); en el grupo 1 $-0.95\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ en adherentes versus $-1.4\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ en no adherentes ($p=0.18$); y en el grupo 2 $-5.6\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ adherentes versus $-0\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ en no adherentes ($p=0.94$). (Tabla 4)

Con respecto al desenlace mal seguimiento, evaluado a los tres grupos en forma global hay una diferencia entre los adherentes y no adherentes 8% y 22%, respectivamente ($p=0.077$); no se observó diferencia entre los sujetos adherentes y no adherentes de los grupos 2 y 3 (Tabla 4.1).

La tasa de rechazos fue mayor en la totalidad de pacientes analizados: 23% adherentes y 44% no adherentes ($p=0.04$), en la distribución por grupos la tasa es mayor en el grupo 3 33% adherentes y 64% no adherentes ($p=0.05$) al comparar con el grupo 1 9.5% adherentes y 0% no adherentes ($p=1$) y en el grupo 2 23% adherentes versus 25% no adherentes ($p=1$). (Tabla 4.2).

Factores de riesgo para no adherencia

En el análisis de regresión logística univariado se encontraron como variables asociadas a no adherencia por medio del cuestionario SMAQ: Género femenino (OR 2.15, IC 95% 1.01- 4.58, $p<0.05$), trasplante renal realizado en un hospital pediátrico (OR 4.27, IC 95% 1.28-14.2, $p=0.01$) y trasplante renal de donante vivo (OR 1.95, IC 95% 0.89-4.29, $p=0.09$). Estas variables se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariado, en el cual se obtuvieron como factores de riesgo independientes asociados a no adherencia: Género femenino (OR 2.63 IC 95% 1.15-6.01, $p<0.05$) y trasplante renal realizado en un hospital pediátrico (OR 3.95, IC 95% 1.14-13.61, $p<0.05$)

En el análisis de regresión logística univariado se encontraron como variables asociadas a no adherencia por medio de cuestionario ITBS: escolaridad baja (OR 2.66, IC 95% 0.89-7.86, $p=0.07$), trasplante renal realizado en un hospital pediátrico (OR 2.99, IC 95% 0.99-9.02, $p=0.05$) y como factor protector nivel socioeconómico bajo (OR 0.48, IC 95% 0.18-1.22, $p=0.12$). Estas variables se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariado, en el cual se obtuvieron como factores de riesgo independientes asociados a no adherencia: escolaridad baja (OR 4.32 IC 95% 1.30, $p<0.05$) y trasplante renal realizado en hospital pediátrico (OR 4.79 IC 95% 1.41-16.17, $p<0.05$). (Tabla 6)

Variabilidad de niveles de tacrolimus en población adherente y no adherente.

Con la finalidad de relacionar la variabilidad de los niveles séricos de tacrolimus con el desenlace de no adherencia se comparó el promedio, desviación estándar y coeficiente de variación entre la población adherente y no adherente, clasificados por ambos cuestionarios.

Incluyendo solo a la población que tomaba tacrolimus como parte de su esquema de mantenimiento ($n=96$), mediante el cuestionario SMAQ se obtuvo un promedio de tacrolimus de 10.6 ng/mL, desviación estándar de 3.9 ng/dL y coeficiente de variación de 35.8% en la población adherente, en los no adherentes el promedio fue de 10 ng/mL, desviación estándar de 3.7 ng/mL y un coeficiente de variación de 34.5% mediana, en las comparaciones correspondientes no se observó significancia estadística. (Tabla 7 y Figura 1). Mediante el cuestionario ITBS, en la población adherente se observó un promedio de 10.5 ng/mL, desviación estándar de 3.7 ng/mL y un coeficiente de variación de 33.8%; en la población no adherente el promedio fue de 9.5 ng/mL, la desviación estándar de 4.1 ng/mL y el coeficiente de variación de 41.4%; en la comparación de los promedios y las medidas de dispersión, se observó diferencia únicamente en el coeficiente de variación ($p=0.05$). (Tabla 8 y Figura 2)

10. DISCUSION

En este estudio se analizó el porcentaje de adherencia a IS en los pacientes post trasplante renal en un centro de tercer nivel utilizando como herramienta 2 cuestionarios; SMAQ e ITBS; los desenlaces en pacientes clasificados como no adherentes por medio de esta herramienta. En estudios desarrollados para evaluar prevalencia de incumplimiento los porcentajes oscilan entre 2 y 4.7%, sin embargo recientemente estudios estadounidenses han documentado incrementos

significativos del 18-20% y en algunos estudios hasta 54%, similar en nuestro estudio, los pacientes clasificados como incumplidores por SMAQ va del 11 al 61% y por cuestionario ITBS del 14 al 29% (11,12).

En cuanto a los datos demograficos relacionados a adherencia a los IS en la literatura destaca mujeres con mejor adherencia, los jovenes menor adherencia, a mayor nivel educativo menor adherencia, a menor tiempo transcurrido del trasplante mejor adherencia; esto documentado en una revision de 28 articulos el cual incluye estudios de Estados Unidos y Europa donde valoran adherencia con diferentes herramientas (13,14,15); comparando con nuestros resultados en los pacientes clasificados como no adherentes por SMAQ los factores de riesgo para no adherencia son genero femenino y TR en pediatria y por el cuestionario ITBS tambien se documento TR en pediatria; con este cuestionario un factor extra es escolaridad baja y como factor protector nivel socioeconomico bajo.

En cuanto a los desenlaces que evaluamos en pacientes clasificados como no adherentes por SMAQ tenemos el delta de TFGe que va de -2.7 a -5.8 ml/min/1.73m² del grupo 1 y 3 (p 0.57 y p 0.95) de la TFG basal a la de seguimiento; sin embargo por el cuestionario ITBS los pacientes clasificados como no adherentes destaca -11.6 ml/min/1.73m² en el grupo 3, asi mismo la tasa de rechazo y seguimiento inadecuado es mayor en este grupo 22 y 64% respectivamente similar a reportes en otros estudios (15)

El coeficiente de variacion de los niveles de tacrolimus de los IS tambien fue mayor en pacientes no adherentes y que tuvieron rechazo del injeto renal clasificados por cuestionario ITBS (10,16)

11.CONCLUSIONES

1. El nivel socioeconomico bajo predomina en nuestros pacientes post-trasplantados.
2. La principal etiologia de la ERCT y por tanto de trasplantes es desconocida.
3. El principal lugar de trasplante renal es el INNSZ y el tipo de trasplante es de donador vivo.
4. El esquema de inmunosupresion utilizado en los pacientes trasplantados es inhibidor de calcineurina, antiproliferativo y esteroide.
5. El cuestionario SMAQ detecta a pacientes no adherentes principalmente cuando tienen mas tiempo de trasplantados.

6. Con el cuestionario ITBS se puede identificar pacientes no adherentes y sus principales desenlaces en el grupo que lleva mas tiempo trasplantado como mayor delta de TFGe, seguimiento inadecuado y mayor tasa de rechazos.
7. Los principales factores de riesgo para no adherencia es tener trasplante renal de donador vivo, trasplante renal realizado en hospital pediatrico, genero femenino y escolaridad baja. El nivel socioeconomico bajo es protector.
8. El coeficiente de variacion de los niveles sanguineos de inmunosupresores en los pacientes no adherentes clasificados por ITBS es mayor 35, lo que implica mayor riesgo de rechazo

- 14) Con frecuencia se me acaban o me quedo sin medicamento inmunosupresor
- a) Completamente de acuerdo b) De acuerdo c) Normal d) En desacuerdo e) Completamente en desacuerdo
- 15) Me resulta difícil acordarme de tomar los medicamentos inmunosupresores
- a) Completamente de acuerdo b) De acuerdo c) Normal d) En desacuerdo e) Completamente en desacuerdo
- 16) Me salto una dosis, cuando creo que tengo efectos secundarios de los medicamentos inmunosupresores
- a) Completamente de acuerdo b) De acuerdo c) Normal d) En desacuerdo e) Completamente en desacuerdo
- 17) A veces me salto una dosis de los medicamentos inmunosupresores cuando me siento bien
- a) Completamente de acuerdo b) De acuerdo c) Normal d) En desacuerdo e) Completamente en desacuerdo
- 18) Me salto dosis de los medicamentos inmunosupresores cuando salgo de la rutina
- a) Completamente de acuerdo b) De acuerdo c) Normal d) En desacuerdo e) Completamente en desacuerdo
- 19) Me salto dosis de los medicamentos inmunosupresores cuando ando corto de dinero
- a) Completamente de acuerdo b) De acuerdo c) Normal d) En desacuerdo e) Completamente en desacuerdo
- 20) ¿Ha tenido historia de rechazo del trasplante?
- Si _____ No _____
- 21) Previo al trasplante ¿Que terapia sustitutiva estaba recibiendo?
- Diálisis _____ Hemodiálisis _____ Ninguna _____
- 22) ¿Alguna vez faltó a su sesión de hemodiálisis o no se realizó el recambio con las bolsas indicadas?
- a) Nunca b) 1 vez a la semana c) 2 veces al mes d) Siempre

Tabla 1 Datos Demográficos (n=113)

	Grupo 1 (n=28)	Grupo 2 (n=34)	Grupo 3 (n=51)	P
Edad (años)	41 (19-69)	34 (19-66)	37 (19-73)	0.23
Hombres n (%)	16 (57)	13 (38)	26 (51)	0.30
Nivel SE bajo n (%)	19 (67.8)	30 (88.2)	35 (74.3)	0.08
Escolaridad baja n(%)	4 (14.2)	6 (17.6)	7 (13.7)	0.94
Causa de ERC				0.14
Desconocida	14 (50)	19 (55.8)	33 (64.7)	
DM	3 (10.7)	8 (23.5)	2 (3.9)	
LEG	3 (10.7)	4 (11.7)	3 (5.8)	
ERPA	3 (10.7)	1 (2.9)	1 (1.9)	
Glomerulopatías	2 (7.1)	0	5 (9.8)	
Obstructiva	1 (3.5)	1 (2.9)	3 (5.8)	
Otras	2 (7.1)	1 (2.9)	4 (7.4)	
Tiempo en diálisis , mediana (min-max)	24 (0-84)	24 (0-120)	12 (0-84)	0.006
DP n(%)	10 (35.7)	11 (32.3)	29 (37.2)	0.76
Mal pego a TS n(%)	4 (14.29)	2 (5.8)	1 (1.96)	0.08
TR previo	4 (14.3)	5 (14.1)	12 (10.6)	0.28
TR INNSZ	28 (100)	29 (85)	34 (66)	0.001
TR anticipado n(%)	3 (10.7)	2 (5.8)	10 (19.6)	0.16
TRDV	14 (50)	17 (50)	40 (78.4)	0.008
Inducción				<0.001
Timo	19 (67.9)	15 (44.1)	4 (7.8)	
Anti-IL2 (n%)	9 (32.1)	11 (31.1)	15 (29.4)	
MTPDN	0	3 (8.8)	5 (9.8)	
Desconocida	0	5 (14.1)	27 (52.9)	
IS T/MMF/PDN n(%)	27 (96.4)	28 (82.3)	29 (56.8)	<0.001

Tabla 2. Resultados de encuestas en los tres grupos

Cuestionario	Grupo 1 (n=28)	Grupo 2 (n=34)	Grupo 3 (n=51)	P
SMAQ, incumplidor n(%)	3 (10.7)	18 (52.9)	31 (60.8)	< 0.001
Cuestionario validado en TOS, no adherente n(%)	4 (14.3)	8 (23.5)	15 (29.4)	0.32
Puntaje (mediana, min-max)	58 (46-65)	56 (37-65)	56 (40-65)	0.35
Porcentaje (mediana, min-max)	88.4 (70.7-100)	86.1 (56.9-100)	86.1 (61.5-100)	0.35

Tabla 3.0 Comparar TFG en cada grupo, analizando adherentes vs no adherentes SMAQ.

Desenlace	Adherente n=61	No Adherente n=52	P
Grupo 1 (n=28)	n=25	n=3	
TFGe basal, media (\pm DE)	69.4 (\pm 18)	78.7 (\pm 12)	0.40
TFGe último seguimiento, media (\pm DE)	71 (\pm 23)	69.0 (\pm 13)	0.86
Delta TFGe, mediana (min-max)	-1.1 (-20.2 a 49.1)	-2.7 (-37 a 11.6)	0.57
Grupo 2 (n=34)	n=16	n=18	
TFGe basal, media (\pm DE)	73.3 (20)	85 (22.8)	0.12
TFGe último seguimiento, media (\pm DE)	61.9 (20.9)	77.5 (29.9)	0.09
Delta TFGe, mediana (min-max)	-7.1 (-46.3 a 18.9)	0 (-94 a 17)	0.13
Grupo 3 (n=51)	n=20	n=31	
TFGe basal, media (\pm DE)	73 (23.9)	71.2 (23.0)	0.78
TFGe último seguimiento, media (\pm DE)	63.7 (22.8)	61.9 (25.4)	0.79
Delta TFGe, mediana (min-max)	-5.1 (-76.2 a 4.1)	-5.8 (-69.2 a 11.4)	0.95

TFG expresada en (ml/min/1.73m²) estimada por la formula CKD-EPI

Tabla 3.1 Seguimiento inadecuado de forma global y por grupo clasificados como adherentes y no adherentes de acuerdo a SMAQ

Desenlace	Adherente n=61	No Adherente n=52	P
Seguimiento inadecuado n(%)	6 (10)	7 (13)	0.5
Grupo 2 (n=34)	n=16	n=18	
Seguimiento inadecuado n(%)	2 (12)	3 (17)	1
Grupo 3 (n=51)	n=20	n=31	
Seguimiento inadecuado n(%)	2 (10)	3 (10)	1

Tabla 3.2 Tasas de rechazo de forma global y por grupos clasificados como adherentes y no adherentes de acuerdo a SMAQ.

Desenlace	Adherente n=55	No Adherente n=43	P
Tasas de rechazos n(%)	13 (24)	15 (35)	0.22
Grupo 1 (n=24)	n=22	n=2	
	1 (4)	1 (50)	0.16
Grupo 2 (n=30)	n=15	n=15	
Tasa de rechazos	4 (27)	3 (20)	1
Grupo 3 (n=44)	n=18	n=26	
Tasa de rechazos	8(44)	11 (42)	0.88

Tabla 4.0 Comparar desenlaces en cada grupo, analizando adherentes vs no adherentes Cuestionario validado ITBS

Desenlace	Adherente n=86	No Adherente n=27	P
Grupo 1 (n=28)	n=24	n=4	
TFGe basal, media (±DE)	68.5 (±17.8)	81.5 (±15.3)	0.18
TFGe último seguimiento, media (±DE)	68.0 (±20.7)	89.5 (±21)	0.06
Delta TFGe, mediana (min-max)	-0.95 (-37.9 a 36.3)	-1.4 (-14.2 a 49.1)	0.94
Grupo 2 (n=34)	n=26	n=8	
TFGe basal, media (±DE)	79.4 (±20.9)	80 (±26.9)	0.94
TFGe último seguimiento, media (±DE)	67.5 (±26.2)	79 (±28.7)	0.29
Delta TFGe, mediana (min-max)	-5.6 (-94.6 a 18.9)	0 (-16.7 a 5.6)	0.13
Grupo 3 (n=51)	n=36	n=15	
TFGe basal, media (±DE)	73.5 (±23.8)	68.1 (±21.8)	0.45
TFGe último seguimiento, media (±DE)	68.7 (±24)	48.3 (±18.8)	0.0052
Delta TFGe, mediana (min-max)	-3 (-64.8 a 11.4)	-11.6 (-76.2 a 2.6)	0.0017

TFG expresada en (ml/min/1.73m²) estimada por la formula CKD-EPI

Tabla 4.1 Seguimiento inadecuado de forma global y por grupos clasificados como adherentes y no adherentes clasificados por cuestionario ITBS

Desenlace	Adherente n=86	No Adherente n=27	P
Seguimiento inadecuado n(%)	7 (8)	6 (22)	0.077
Grupo 2 (n=34)	n=26	n=8	
Seguimiento inadecuado n(%)	3 (11)	2 (25)	0.5
Grupo 3 (n=51)	n=36	n=15	
Seguimiento inadecuado n(%)	2 (5)	3 (20)	0.14

Tabla 4.2 Comparacion de tasa de rechazos de forma global y por grupos clasificados como adherentes y no adherentes de acuerdo con el cuestionario ITBS.

Desenlace	Adherente n=73	No Adherente n=25	P
Tasas de rechazos n(%)	17 (23)	11(44)	0.04
Grupo 1 (n=24)	n=21	n=3	
Tasa de rechazos	2 (9.5)	0	1
Grupo 2 (n=30)	n=22	n=8	
Tasa de rechazos	5 (22.7)	2 (25)	1
Grupo 3 (n=44)	n=30	n=14	
Tasa de rechazos	10 (33)	14 (64)	0.05

Tabla 5. Analisis de regresion logistica univariado para factores de riesgo de no adherencia de acuerdo a cuestionario SMAQ

Factor de riesgo	OR	IC 95%	p
Edad	0.98	0.96-1.01	0.40
Genero femenino	2.15	1.01-4.58	0.046
Escolaridad baja	0.59	0.20-1.73	0.33
Nivel SE bajo	1.06	0.45-2.49	0.88
Mal apego a TS	1.61	.34-7.55	.54
Trasplante anticipado	1.4	0.47-4.1	0.61
Trasplante previo	0.55	0.15-1.95	0.35
TRDV	1.95	0.89-4.29	0.093
Tiempo HD meses	0.99	0.97-1.01	0.49
TR en Pediatría	4.27	1.28-14.21	0.018

Tabla 6. Analisis de regresion logistica univariado para factores de riesgo de no adherencia de acuerdo al resultado del cuestionario ITBS

Factores de riesgo	OR	IC 95%	p
Edad	0.99	0.96-1.02	0.79
Genero femenino	1.25	0.52-2.98	0.5
Escolaridad baja	2.66	0.89-7.86	0.07
Nivel SE bajo	0.48	1.89-1.22	0.12
Mal apego a TS	1.61	0.34-7.55	0.54
Trasplante anticipado	1.1	0.34-4.08	0.78
Trasplante previo	0.60	0.12-2.96	0.53
TRDV	1.24	0.5-3.09	0.63
Tiempo HD meses	0.99	0.97-1.01	0.59
TR en Pediatría	2.99	0.99-0.02	0.05

Tabla 7 Variabilidad en niveles de ICN en poblacion adherente versus no adherente clasificados por SMAQ.

Variabilidad	Adherente n= 60	No Adherente n= 50	P
Coef Variación %, mediana (min-max)	35.9 (9.55-80.8)	32 (7.13-86.4)	0.23

Figura 1. Variabilidad en niveles de ICN en poblacion adherente versus no adherente clasificados por SMAQ.

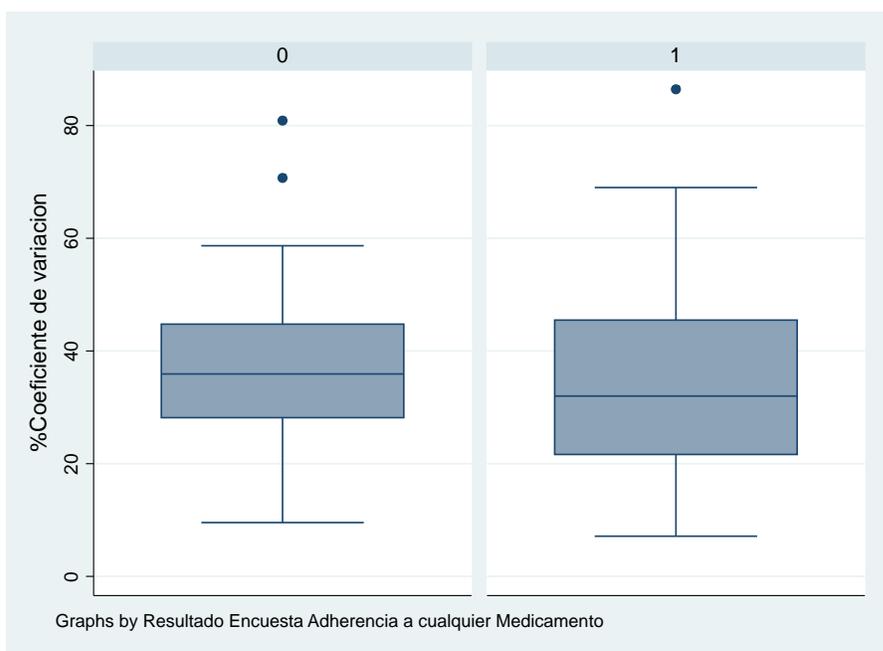


Tabla 8 Variabilidad en los niveles de ICN en poblacion adherente versus no adherente clasificados por cuestionario TOS.

Variabilidad	Adherente n= 83	No Adherente n= 27	P
Coef Variación %, mediana (min-max)	33.3 (7.1-80.8)	41.4 (14.8-86.4)	0.02

Figura 2. Variabilidad en los niveles de ICN en poblacion adherente versus no adherente clasificados por cuestionario ITBS

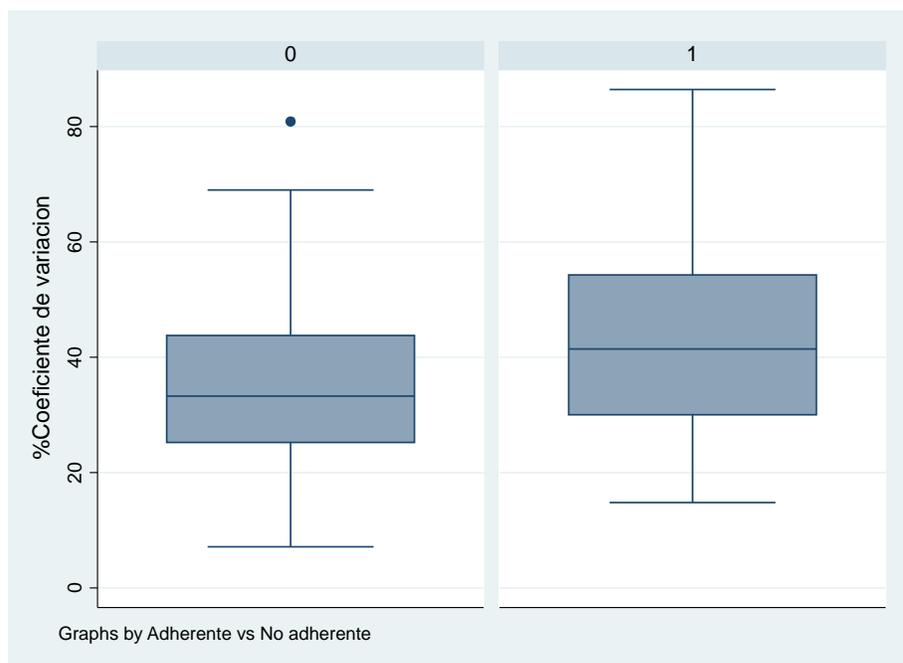


Tabla 9 Relacion de variabilidad de los niveles de ICN y tasa de rechazos

Variabilidad	Sin Rechazo N= 67	Con Rechazo N=28	P
Coef Variación %, media (DE)	34.7 (12.3)	41.6 (19.2)	0.04
Coef Variación % Mediana (min-max)	34.6 (7.6-58.7)	39.8 (10.6-86.4)	0.17

13. BIBLIOGRAFIA

1. Kee LJ, Williams A. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review . *Nephrol Dial Transplant* 2014;0:1-10
2. Park CW. Diabetic kidney disease: from epidemiology to clinical perspectives. *Diabetes Metab J* 2014;38:252-260
3. United States Renal Data System. 2012
4. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011;378:1428-1437
5. Chisholm MA, Lance EC. Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence barrier instrument. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:181-188
6. Williams AF, Manias E. Medicine non-adherence in kidney transplantation. *Journal of renal care* 2014;40:107-116
7. Knobel H, Alonso J. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002;16:605-613.
8. Wiebe, Gibson W. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant. *American Journal of Transplantation* 2012;12:1157-1167
9. Leslie E. Daly Geoffrey J. Bourke. Interpretation and Uses of Medical Statistics. Quinta edición. 2007. Blakwell Science. Página 274.
10. Helen P.Pizzo, Robert B. Ettenger. Sirolimus and tacrolimus coefficient of variation is associated with rejection, donor-specific antibodies, and nonadherence. *Pediatr Nephrol* June 2016
11. M. Fernández Lucas. Adhesión al tratamiento en pacientes receptores de trasplante renal. Estudio multicentrico español. *Nefrologia* 1998;vol XVIII;316-325
12. F,J. Ortega, J. Sánchez. Validacion del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrologia* 2011;31(6):690-696
13. Alejandrina M, Gabriela B. Factores sociodemograficos y psicosociales asociados a la adherencia a la medicacion postrasplante renal en pacientes adultos. *Evid Med Invest Salud* 2014;7(4):162-168

14. Marie C, Charles L. Patient factors associated with adherence to immunosuppressant therapy in renal transplant recipients. *Am J Health-Syst Pharm* 2005;62:1775-1781
15. R. Fine, Y. Becker. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *American Journal of Transplantation* 2009;9:35-41
16. Margaret H, Hilda F. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2011;92:918-922