



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA, IGNACIO CHÁVEZ

TÍTULO

**CARACTERIZACIÓN DE FACTORES DE RIESGO PARA PÉRDIDA
DEL INJERTO EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

MARIBEL MERINO LÓPEZ

TUTOR

DR. CÉSAR FLORES GAMA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA, IGNACIO CHÁVEZ

Ciudad Universitaria, agosto 2019



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.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	3
2. JUSTIFICACIÓN.....	14
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
4. HIPÓTESIS.....	15
5. OBJETIVOS.....	15
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
9. RESULTADOS.....	22
10. BIBLIOGRAFÍA	42

1. MARCO TEÓRICO

1.1. *Importancia del trasplante*

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha reconocido como una enfermedad con una alta y creciente prevalencia nivel mundial, De Nicola y colaboradores al analizar reportes de Norteamérica, Europa y Asia, encontraron que la prevalencia de pacientes con ERC en estadios 3 a 5 para el año 2000 se estimaba en un 5.6%, sin embargo en el análisis a través del tiempo se evidenció un incremento en la mayoría de países, llegando a 7.2% para el año 2010(1, 2). En México se desconoce el número exacto de pacientes afectados; de acuerdo a López-Cervantes y colaboradores, se estimó que la incidencia de pacientes con ERC avanzada era de 1 por millón de habitantes y prevalencia de 4 por millón de habitantes para el año 2005. En el año 2016, Méndez-Duran y colaboradores, estimaron en pacientes con seguridad social una incidencia de 377 y prevalencia de 1,142 casos por millón de habitantes; alrededor de 52,000-60,000 pacientes se encuentran en algún tipo de tratamiento sustitutivo: diálisis peritoneal abarcando el 69-75%, 7-26% en hemodiálisis y 2-7% en trasplante renal(3). Si bien estos datos permiten conocer parte de la epidemiología de la ERC en México, infra estiman el número de individuos con ERC, ya que es una enfermedad no reportada de manera obligatoria ante el sistema de salud y el acceso a seguridad social solo lo tiene entre un 38-40% de los pacientes con ERC.

Es conocido que la ERC incrementa el riesgo de muerte, particularmente por causas cardiovasculares e infecciosas. Se estima que el 40% de las muertes en diálisis y el 17% de receptores de trasplante renal se atribuyen a arritmias y paro cardiaco. De acuerdo a Foley y colaboradores, la mortalidad cardiovascular en pacientes entre 20 y 30 años de edad en diálisis es similar a la de individuos mayores de 75 años con función renal normal(4). Esta alta tasa de mortalidad en individuos con ERC avanzada parece disminuir si el paciente concreta un trasplante renal exitoso. De acuerdo a datos recientes de Estados Unidos, la tasa de mortalidad ajustada en el año 2015 fue 136, 166 y 29 por 1,000 pacientes-año para aquellos con enfermedad renal crónica avanzada sin terapia de sustitución de la función renal, diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal) y trasplante(5). Actualmente la probabilidad de supervivencia en aquellos pacientes a tres años es mucho mejor para los receptores de donador fallecido y de vivo que es del 85% y 93%, vs 57% en hemodiálisis y del 68% en diálisis peritoneal(5).

Con respecto a los costos, estos se ven modificados tanto por región y modalidad de tratamiento. El costo de un año de tratamiento de un paciente en hemodiálisis en el 2004 en Estados Unidos y Europa, fue de 48,000 a 69,000 dólares, para diálisis peritoneal fue de 34,000 a 47,000 dólares(6, 7). En Finlandia encontraron costos menores para diálisis peritoneal desde el inicio hasta los tres años de seguimiento en comparación con hemodiálisis y en el caso de trasplante, los costos fueron reportados como altos durante los primeros 6 meses para después disminuir drásticamente, reportando: 54,140 para los

pacientes en hemodiálisis, 45,262 para los pacientes en diálisis peritoneal y 11,446 dólares para los pacientes trasplantados, teniendo un impacto a favor del trasplante como una terapia de reemplazo renal con menor costo(8).

Arredondo y colaboradores en un análisis costo-efectividad acerca de la terapia de reemplazo renal en México, encontraron que el costo anual por paciente hospitalizado en trasplante renal era mucho menor, de 3,021 dólares, mientras que en hemodiálisis fue de 9,631, y en diálisis peritoneal de 5,643. En lo que se refiere a la efectividad, medida por la supervivencia para el primer año y tercer año del injerto fue de 90 y 79% y para un paciente en diálisis peritoneal fue del 86 y 70%. En calidad de vida con respecto a las alternativas de tratamiento, el trasplante renal permitió mejorar movilidad, hubo menor afectación en vida social y disminución en tensión emocional al ser comparada con cualquier otra terapia(9).

Ante la creciente epidemia de pacientes con ERC avanzada, con las altas tasas de morbi-mortalidad y costos en salud, así como la mejoría alcanzada en estas esferas tras un trasplante exitoso, es que el trasplante renal es considerado la terapia de sustitución renal de elección(10).

1.2. Supervivencia del paciente y del injerto renal.

La supervivencia de los receptores de aloinjertos renales a mediano plazo ha mejorado en la última década, de acuerdo al reporte anual del sistema de datos para Estados Unidos de Norte América (*USDR US Renal Data System*) del 2017, la probabilidad de muerte del receptor a los cinco años pos-trasplante fue del 10% en 1998 con un descenso a 7% en el 2010, es probable que esto derive de una menor mortalidad por complicaciones quirúrgicas, infecciosas y cardiovasculares, entre otras; sin embargo la mortalidad a largo plazo no ha seguido el mismo camino, de acuerdo a este informe la mortalidad a 10 años post-trasplante fue del 23% en 1998 y 22% para el 2005, situación que pudiera estar en relación a complicaciones cardiovasculares y a la pérdida del injerto, lo que lleva a los pacientes a regresar a diálisis, incrementando la mortalidad(5). En una publicación acerca de la experiencia del trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología, la supervivencia del receptor de injerto renal a 1, 5 y 10 años fue del 100%, 94% y 90 % (11).

De acuerdo a reportes internacionales, la supervivencia del injerto renal a un año (censurada para muerte) es del 94% y 97% para los receptores de injertos provenientes de donantes fallecidos y vivos respectivamente(12, 13). Al igual que la mortalidad del receptor de trasplante renal ha cambiado a través del tiempo, la probabilidad de pérdida del injerto a mediano plazo lo ha hecho durante la última década; la probabilidad de falla por cualquier causa a 5 años para injertos renales provenientes de donantes fallecidos y vivos fue de 34% y 21% en 1998 para descender a 27% y 15% en 2010 respectivamente, mientras que a 10 años fue de 57% y 42% en 1998 y pasó a 52% y 38% para el 2010 (12, 13). En México, en un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cardiología en el año 2011, la supervivencia del injerto renal (censurado para muerte) a 1, 5 y 10 años fue de 95%, 85%

y 60%(11) respectivamente, cifras similares a las reportadas por otros centros hospitalarios en el país (14).

1.3. *Impacto de la pérdida del aloinjerto renal*

La pérdida del injerto renal es una de las causas más comunes de enfermedad renal crónica avanzada, se estima que ésta representa del 25 al 30% de los pacientes en lista de espera de trasplante.

Uno de los objetivos del trasplante renal es que el aloinjerto permanezca funcional y acompañe al receptor durante toda su vida, o bien, le permita a éste permanecer un breve periodo en diálisis posterior al fallo del injerto antes de que ocurra la muerte del paciente; sin embargo de acuerdo a la epidemiología comentada en la sección previa, es fácil entender que en muchas ocasiones el injerto se pierde antes de la muerte del paciente, siendo necesaria la diálisis de manera definitiva o transitoria en espera de un nuevo trasplante renal. Muchos de los análisis que describen los desenlaces del trasplante renal usualmente excluyen la sobrevida del paciente mientras se encuentra en lista de espera de un trasplante, y el periodo en diálisis posterior a la pérdida del injerto, reflejando así solo una porción del típico proceso del trasplante.

En un análisis retrospectivo de 89 202 pacientes con ERC avanzada obtenidos del Registro de Datos Renales de Estado Unidos de Norteamérica (USRDS), Gill y colaboradores evaluaron las tasas de mortalidad durante: (1) el tiempo en lista de espera para un trasplante renal, (2) después del trasplante y (3) posterior a la falla del injerto. Antes del trasplante, la mortalidad se incrementó conforme aumentaba el tiempo de permanencia en lista de espera (8.2/100 pacientes-año, [IC 95%: 7.7-8.8]), en contraste, las tasas de mortalidad fueron más bajas mientras el injerto se encontraba funcional (3.1[2.9-3.2] y 4.3 [4.0-4.6]/100 pacientes-año cuando estuvieron <3 ó ≥3 años en diálisis antes del trasplante, respectivamente), mientras que la mortalidad más alta ocurrió posterior a la falla del aloinjerto (17.9/100 pacientes-año, [IC 95%: 15.7-20.3]). La causa más común de muerte en todos los grupos etarios fue la enfermedad cardiovascular y la proporción de muertes debidas a sepsis fue mayor después de la pérdida del injerto (18%), en comparación con el periodo en lista de espera (14%) y cuando el injerto se encontraba funcional (12.7%) (15).

Consistente con éstos datos, otros grupos también han reportado una mayor mortalidad posterior a la pérdida de injerto(16), lo que enfatiza la importancia del cuidado del paciente en los periodos de alto riesgo de muerte, además de hacer relevante la necesidad de identificar factores de riesgo que llevan a la pérdida del injerto, así como el desarrollar métodos que permitan diagnosticar y tratar de manera oportuna y eficaz aquellas causas con el fin de evitar la pérdida prematura del injerto y/o la muerte del paciente.

1.4. *Causas de la pérdida del injerto renal.*

En la práctica clínica es complejo poder determinar claramente la causa de la pérdida del

injerto, esto se debe a que en el curso de trasplante son diversas las agresiones que pueden sufrir el receptor y/o el aloinjerto renal, en ocasiones se carece de biopsia, existe variabilidad inter-observador en su interpretación, las lesiones histológicas pueden ser inespecíficas y existen hallazgos de significado incierto.

Si bien en la actualidad, las principales causas de pérdida del injerto en cohortes con datos clínicos e histológicos de biopsias por indicación, destacan el rechazo crónico, rechazo agudo mediado por anticuerpos y mixto, la muerte con injerto funcional y la recidiva de enfermedad responsable de la enfermedad renal crónica, estas pueden variar entre las poblaciones y a través del tiempo(17-19).

Matas y colaboradores, señalaron las dos causas principales de pérdida de injerto después del primer año: (1) muerte con injerto funcional y (2) atrofia tubular/fibrosis intersticial; en un análisis actuarial, estas dos entidades continuaron siendo la causa de pérdida de injerto después de 25 años hasta en un 80%. Las tres principales causas de la pérdida por muerte con injerto funcional se encontraron la enfermedad cardiovascular, neoplasias e infecciones. Este estudio planteo un precedente para estimular la generación de otras cohortes y detallar factores asociados a la pérdida del injerto e implementar protocolos que minimizarán o evitarán el desarrollo de fibrosis y atrofia tubular y muerte por cualquiera de las causas señaladas(20).

En recientes cohortes de Canadá, Estados Unidos y Europa se ha señalado la importancia de conocer la causa de la pérdida del injerto para poder hacer intervención o medidas farmacológicas para evitar este desenlace(17, 19, 21). El-Zoghby y colaboradores, en una cohorte de Norteamérica, realizaron un análisis para conocer las causas de la pérdida del injerto renal, para ello se basaron en información clínica e histológica de biopsias realizadas por protocolo, se incluyeron 1317 injertos con seguimiento durante 10 años, trescientos injertos fueron clasificados como pérdidas: 153 (11.6%) por pérdida censurada para muerte, 138 (10.4%) por muerte con injerto funcional y 39 (2.9%) por falla primaria del injerto. La principal causa de pérdida de injerto censurada para muerte la ocupó el grupo de enfermedades glomerulares (36.6%), seguido de fibrosis/atrofia tubular (30.7%), condiciones médico-quirúrgicas (16.3%), rechazo agudo (11.8%) y aquellas no clasificables (4.6%). Del grupo de enfermedades glomerulares, prácticamente la mitad se atribuyó a recurrencia y 23 a glomerulopatía del trasplante. Y en los casos de fibrosis estos fueron atribuidos a una cicatrización secundaria por un evento inflamatorio no tratado (más de la mitad fueron rechazos no resueltos, que los clasificaron como recurrente o infecciones), y que se resolvió con fibrosis y atrofia tubular. En el grupo de rechazo, doce rechazos fueron posteriores al año del trasplante, en 6 casos si se confirmó falta de adherencia al tratamiento, en 4 pacientes el rechazo se relacionó a una reducción intencionada de inmunosupresión por cáncer y en 2 pacientes se descartó historia de no apego a tratamiento(19).

Por su parte, Sellares y colaboradores al analizar una cohorte de 315 injertos con biopsia por indicación encontraron 4 principales causas de pérdida del injerto: (1) rechazo 36 (64%), (2) glomerulonefritis 10 (18%), (3) nefropatía por poliomavirus 4 (7%) y (4) eventos multifactoriales 6 (11%). A diferencia de la cohorte de El-Zoghby, el mayor porcentaje lo ocuparon los rechazos, destacando la historia de mala adherencia a tratamiento en el 47% de los casos. Ninguna pérdida del injerto fue atribuible a rechazo mediado por células T, lesión renal aguda en el injerto ni toxicidad por inhibidores de la calcineurina(17, 19).

Previo a la información obtenida a través del análisis de estas cohortes se pensaba que el deterioro del injerto era el reflejo de una falta de regulación de fibrosis, toxicidad por fármacos o lo que en ese momento recibía el nombre de nefropatía crónica del injerto, considerando a ésta y la fibrosis intersticial /atrofia tubular como las principales causas de la pérdida del injerto. En la actualidad se ha desechado el término nefropatía crónica del injerto con la intención de poder determinar con mayor claridad la causa de la pérdida del injerto, de la misma manera, se ha reconocido que la fibrosis intersticial /atrofia tubular es resultado de la interacción entre el evento agresor y el proceso de reparación, y no de un evento primario.

1.5. Factores de riesgo asociados a la pérdida del injerto

La caracterización de factores de riesgo para la pérdida del injerto puede ayudar a identificar a poblaciones de alto riesgo, guiar en el proceso de asignación de órganos, así como en el desarrollo y aplicación de intervenciones encaminadas a mejorar la supervivencia del injerto.

Las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), estratifican a los receptores de trasplante renal en alto y bajo riesgo inmunológico de acuerdo a la probabilidad de rechazo, la principal causa de la pérdida de los injertos de acuerdo a algunas cohortes. Los pacientes de “alto riesgo” típicamente son individuos sensibilizados y afroamericanos, mientras que los de “bajo riesgo “ son pacientes ancianos, no sensibilizados y HLA-compatibles(22). Aunque la estratificación del riesgo inmunológico es ampliamente aplicable, la falta de estandarización en la reactividad frente al panel de donadores (PRA), el grado de incompatibilidades al HLA y factores demográficos limitan la comparación entre las diferentes cohortes.

Se conoce que los factores de riesgo pueden variar entre las poblaciones estudiadas, sin embargo, estos pueden ser conceptualizados en 3 categorías: (1) sociodemográficos y comorbilidades, (2) inmunológicos y (3) psicosociales del receptor y/o donador, con interacciones entre ellos(19, 20, 23, 24).

Uno de los primeros autores en señalar la importancia de la identificación de poblaciones con alto riesgo de pérdida del injerto a largo plazo fue el grupo de Mier-Kriesche, en su publicación del año 2004 reportó que si bien la supervivencia del receptor se incrementó en 2 años, la supervivencia del injerto solo mejoró en 4.7 meses; estos resultados los atribuyo

al incremento de trasplantes renales de alto riesgo, identificando como factores de riesgo para la pérdida del injerto a: donadores de 60-70 años (Hazard Ratio HR: 1.806, IC 95%: 1.708-1.910; $p < 0.0001$), receptores mayores de 65 años (HR: 1.686, IC 95%: 1.572-1.807; $p < 0.0001$), diabetes mellitus (HR: 1.564, IC 95%: 1.510-1.619; $p < 0.0001$) y ser receptor afroamericano (HR: 1.377, IC 95%: 1.338-1.419; $p < 0.0001$)(23). De manera temprana: los rechazos agudos y problemas técnicos-quirúrgicos, fueron los principales responsables de la pérdida de injerto, a diferencia de las causas para pérdida tardía, las causas atribuibles fueron: rechazos subagudos, crónicos, recurrencia de enfermedad, toxicidad por inhibidores de calcineurina y muerte, concluyendo que el cuidado de ambas fases y la mejoría del estado cardiovascular del paciente, se vería reflejado en cambios a mediano y largo plazo en los injertos renales y en la supervivencia de los receptores(23).

Quizás uno de los factores de riesgo modificables que más han impactado en la supervivencia del injerto ha sido el avance en el conocimiento de la inmunología del trasplante y con ello el desarrollo de nuevas terapias inmunosupresoras.

La historia de la inmunología del trasplante y de la terapia inmunosupresora nos ha permitido entender algunos factores de riesgo para la pérdida del injerto. El éxito en la etapa más temprana de la historia del trasplante renal (1954-1962) estuvo relacionado con la aplicación y entendimiento de la compatibilidad inmunológica en trasplante, ejemplo de ello es la mayor supervivencia del injerto observada en gemelos HLA (*Human Leucocyte Antigen*, por sus siglas en inglés) idénticos en comparación con injertos de donador vivo o fallecido compatibles(25). En un estudio realizado en 1979, se compararon a 26 receptores de trasplante renal de gemelos idénticos en HLA-A y HLA-B con 104 receptores semi-idénticos con su donador vivo relacionado, encontrando mayor supervivencia del injerto (85% vs 53%) y del paciente (95% vs 85%) en el grupo de gemelos idénticos(26). El avance en los métodos de tipificación del HLA ha ayudado a entender el impacto del número de compatibilidades entre el donador y receptor y la supervivencia del injerto. En un análisis de la base de datos de la red UNOS (*United Network for Organ Sharing*), receptores de primer trasplante en Estados Unidos de Norteamérica de 1987 al 2013, se reportó que a mayor número de incompatibilidades en el HLA, peor era el pronóstico para la supervivencia del injerto: el tener una incompatibilidad en el HLA se asociaba con un 13% (HR: 1.13, IC 95% 1.06-1.21) de incremento de riesgo para pérdida del injerto, mientras que si había seis incompatibilidades, el riesgo se incrementaba hasta un 64% (HR: 1.64, IC 95% 1.56-1.73)(27). El tener una pareja compatible es de gran valor para evitar sensibilizar al receptor, pues afecta de forma adversa al injerto y el acceso a trasplante. El debate acerca de la importancia de la compatibilidad en el HLA continúa aún con los avances en inmunosupresión, en un análisis de una cohorte en EU, se encontró que a pesar de tener un esquema inmunosupresor con inhibidores de la calcineurina, existe una relación significativa de las incompatibilidades entre HLA-A, HLA-B y HLA-DR y la supervivencia del injerto(27, 28). Las incompatibilidades en el HLA están asociadas con mayor riesgo de desarrollo de anticuerpos donador específico de *novo* (nADS), comúnmente HLA-DQ y están relacionados con incremento de sensibilización, rechazo mediado por anticuerpos y pobre supervivencia del injerto, actualmente se tiene el objetivo de personalizar aun más el

estudio de compatibilidad llevándolo hasta la identificación de epitopes(29, 30).

Los avances en inmunosupresión han tenido gran relevancia en el trasplante; en un inicio el arsenal de la terapia inmunosupresora era limitado, este incluía corticoesteroides, derivados de la 6-mercaptopurina y la radiación, con lo que la tasa de rechazos tempranos era variable, pero con supervivencias del injerto menores al 50% a un año post-trasplante. La era de la azatioprina (1962-1980) se inició después de que mostró incrementar la supervivencia de los injertos en modelos animales; en humanos resultó en una supervivencia del injerto y tasa de rechazos del 60% durante el primer año. A principios de los años 80's con el inicio de la ciclosporina, el primero de los inhibidores de la calcineurina, la tasa de rechazos cayó a menos del 50%, mientras que la supervivencia del injerto sobrepasó el 85 % durante el primer año. Hasta finales de los 90's, se estableció la triple terapia inmunosupresora: tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona, así como el empleo de terapias de inducción basadas en anticuerpos mono o policlonales. La combinación del entendimiento del HLA en trasplante, el riesgo inmunológico y los inmunosupresores, han cambiado sustancialmente el pronóstico del trasplante a corto plazo, con una supervivencia del injerto y tasa de rechazos durante el primer año de 95 % y 10-15% respectivamente (31, 32). Se ha mostrado que los esquemas de inmunosupresión basados en tacrolimus son significativamente superiores a ciclosporina para la pérdida del injerto (RR 0.56, IC 95% [0.36-0.86]) a 6 meses y que estos beneficios se extienden durante los siguientes 3 años. A un año, los pacientes con tacrolimus tienen menor riesgo de rechazo (RR 0.69, IC 95% [0.60-0.79]) y rechazos refractarios a esteroide (RR 0.49, IC 95% [0.37-0.64]) en comparación con aquellos que reciben ciclosporina, pero con un mayor riesgo de desarrollar diabetes post-trasplante (RR 1.86, IC 95% [1.11-3.09]) y sin diferencia en la supervivencia del paciente(33-35).

Durante los siguientes años, tratando de mejorar los desenlaces del paciente y el injerto, así como evitar efectos adversos de ciertos inmunosupresores, los protocolos de tratamiento inmunosupresor han buscado minimizar, reemplazar o adicionar elementos a la triple terapia inmunosupresora con resultados variables(25). Como estrategia para disminuir la toxicidad renal, alteraciones metabólicas y el riesgo de neoplasias asociada al empleo de inhibidores de calcineurina, se han desarrollado esquemas basados en inhibidores del blanco de la rapamicina (mTORi) o inhibidores de moléculas coestimuladoras de los linfocitos T como belatacept; los esquemas de sustitución del inhibidor de calcineurina por mTORi han mostrado una mayor tasa de filtrado glomerular a 2-5 años post-trasplante(36), sin embargo se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de anticuerpos donador específico de novo (10.8% vs 23%, P=0.04) (37) y rechazo agudo mediado por anticuerpos(35-37), por lo que en la actualidad los esquemas de sustitución de un inhibidor de calcineurina por un mTORi se han limitado a pacientes que desarrollan neoplasias cutáneas post-trasplante o toxicidad renal o extra-renal grave asociada a inhibidores de calcineurina, o bien empleados de manera conjunta con un inhibidor de la calcineurina a dosis bajas más para limitar la toxicidad renal y potenciar el efecto inhibitorio sobre los linfocitos T(36-38).

Múltiples estudios han evaluado la eficacia y seguridad de belatacept en receptores de trasplante renal. En el estudio BENEFIT, 686 pacientes receptores de trasplante vivo o fallecido con criterios estándar fueron aleatorizados 2 regímenes con belatacept o ciclosporina, a 12 meses los pacientes tratados con belatacept (regímenes más y menos intensos) experimentaron una mayor incidencia de rechazos agudos que los del grupo de ciclosporina (22%, 17% y 7%), con un mayor filtrado glomerular que se mantuvo a los 7 años post-tratamiento (70, 72 vs 45 ml/min/1.73 m²)(39); en trasplantes de donantes con criterios extendidos, la supervivencia del injerto y pacientes fueron similares entre los grupos, manteniendo un mayor filtrado glomerular en los grupos con belatacept (40). Existen estudios que comparan belatacept, tacrolimus y la combinación de ambos, encontrando que el grupo de belatacept mantiene la mayor tasa de filtrado glomerular (65.6, 60.4 and 54.3 mL/min/1.73 m², respectivamente; p < 0.001) así como menor incidencia de diabetes (1.7%, 2.2%, and 3.8%, respectivamente; p = 0.05), desafortunadamente el riesgo de rechazo agudo al primer año del trasplante fue mayor en el grupo de belatacept, (HR 2.65, IC 95% 1.90-3.70, p < 0.0001)(41).

Si bien los esquemas inmunosupresores actuales han permitido mejorar la supervivencia del injerto renal y el paciente, la falta de adherencia a tratamiento impacta negativamente. Estudios previos han mostrado de manera alarmante que solo el 34% de los pacientes pueden ser considerados como adherentes(42). Los receptores de trasplante renal enfrentan regímenes de medicamentos de por vida, monitoreos y visitas médicas constantes, este trabajo del cuidado de la propia salud y su impacto en la sensación de bienestar se conoce como carga del tratamiento, una excesiva carga del tratamiento puede impactar en la adherencia a tratamiento, la calidad de vida y la supervivencia del paciente y del injerto renal.

1.6. *Lesiones histológicas y supervivencia del injerto renal.*

Hasta los años 90's la causa mas común de falla del injerto con base al análisis histológico fue una entidad conocida como nefropatía crónica del injerto o rechazo crónico, en el cual se englobaban la fibrosis progresiva y daño vascular de etiología no determinada, cuya etiología se atribuyó al daño acumulado de agresiones inmunológicas, empleo de fármacos nefrotóxicos, infecciones, recurrencias o glomerulopatías *de novo*, entre otros. En la actualidad el término nefropatía crónica del injerto ha sido eliminado principalmente por dos motivos: (1) al ser un hallazgo inespecífico y presente en la mayoría de los injertos desestimaba el interés por determinar la causa de la pérdida del injerto, y (2) recientemente se reconoce que dichas lesiones son secundarias a un insulto, más que una lesión primaria y de carácter progresivo; consistente con lo anterior, el sistema de clasificación de Banff 2005 y publicada en 2007, renombró a la nefropatía crónica del injerto como fibrosis intersticial y atrofia tubular (IF/TA por sus siglas en inglés) sin evidencia de una etiología específica(43), y se agregó la categoría de rechazo crónico activo mediado por anticuerpos como un subgrupo de los RAMA caracterizados por la presencia de daño crónico como la presencia de dobles contornos de la membrana basal glomerular (glomerulopatía del trasplante) o laminación de la membrana basal tubular y/o IFTA y/o daño vascular crónico;

producto de la desaparición del término nefropatía crónica del injerto y un mejor entendimiento en el proceso de daño al injerto renal, la epidemiología y el conocimiento sobre los hallazgos histológicos asociados a la pérdida del injerto han cambiado.

Cambios histológicos encontrados en las biopsias por indicación y en biopsias por protocolo.

Las biopsias del injerto renal realizadas previa a la implantación se conocen como cero o pre-implantación, mientras que aquellas realizadas posteriores al trasplante son de seguimiento. Las primeras reflejan el daño renal proveniente del donante, mientras que las segundas el acumulado del daño proveniente del donante, el insulto del proceso de isquemia reperusión y los posteriores al trasplante. Las biopsias de seguimiento pueden realizarse en ausencia (por protocolo) o en presencia de disfunción del injerto (por indicación). Las primeras generalmente se realizan dentro del primer año post-trasplante, por lo que pueden ayudar a conocer los procesos que llevan a la pérdida del injerto de manera temprana, las segundas pueden ayudar a establecer el diagnóstico de la disfunción, así como la causa y factores pronósticos para la pérdida del injerto en el periodo alrededor de la disfunción.

El empleo de inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus y la ciclosporina de manera crónica en el contexto de trasplante ha sido asociados daño renal agudo y crónico (44). Las lesiones histológicas en el injerto renal asociadas a la toxicidad por inhibidores de calcineurina como la hialinosis arteriolar, la fibrosis intersticial en banda y la vacuolización del citoplasma de las células tubulares alguna vez consideradas como características, en la actualidad se reconoce son inespecíficas; los ensayos clínicos con esquemas libres de inhibidores de calcineurina han mostrado una menor supervivencia del injerto, los esquemas con minimización de dosis no ha mostrado mejorías significativas en la tasa de filtrado glomerular en seguimientos a corto-mediano plazo al compararlos con esquemas con inhibidores de calcineurina a dosis estándar, y los hallazgos histológicos mencionados se han encontrado en biopsias de injertos con esquemas libres de inhibidores de calcineurina, por lo que en los últimos años se ha comenzado aceptar de manera generalizada que la nefrotoxicidad asociada a los inhibidores de calcineurina de manera aislada raramente conduce a la pérdida del injerto(35, 45).

Naesens y colaboradores(21), al evaluar los factores de riesgo para pérdida del injerto en un seguimiento de hasta 20 años posteriores al trasplante con base en hallazgos histológicos de biopsias por indicación, observaron que: cambios limítrofes (Hazard Ratio HR: 1.69, IC 95%: 0.99-2.89; p=0.06), el rechazo mediado por células T (HR 3.59, IC 95%: 2.25-5.75; p<0.0001), el rechazo mediado por anticuerpos (HR 2.66, IC 95%: 1.50-4.74; p=0.0009), glomerulopatía del trasplante (HR 1.98, IC 95%: 1.24-3.16; p=0.004), la recurrencia de la enfermedad o de novo (HR 2.01, IC 95%: 1.18-3.44; p=0.01), así como la fibrosis intersticial y atrofia tubular grado 2 (HR 2.67, IC 95%: 1.48-4.82; p=0.001) y grado 3 (HR 5.39, IC 95% 2.69-10.8; p<0.0001) se asociaron a la pérdida del injerto censurada para muerte. En relación al análisis por lesión: el depósito de C4d en capilares peritubulares,

glomerulopatía del trasplante, inflamación intersticial y daño crónico (fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular) fueron asociados de forma independiente a pérdida del injerto. La hialinosis arteriolar, hallazgo asociado al daño por inhibidores de calcineurina fue un marcador de buen pronóstico, quizás como un marcador subsidiario de buena adherencia terapéutica. La media de tiempo a la pérdida del injerto fue de 3.2 ± 3.9 (rango 0-16.4) años después de la biopsia, más del 60% de las pérdidas fueron precedidas por un diagnóstico histológico y hasta un 20% tenían más de un diagnóstico en la misma biopsia. Después de 5 años del trasplante, la glomerulopatía del trasplante, acompañada de cierto grado de daño histológico crónico, fue el diagnóstico más común y hasta un 30% de las pérdidas no fue posible identificar una causa específica, el daño crónico dado por la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, le confirió el peor desenlace al injerto(17, 19, 21).

En una publicación reciente, Stegall y colaboradores en un análisis de biopsias por protocolo con seguimiento a diez años en receptores expuestos a triple terapia inmunosupresora (tacrolimus, mofetil micofenolato y prednisona), encontraron que en la biopsia inicial solo el 5% contaba con algún dato histológico de cronicidad (glomeruloesclerosis, mesangioesclerosis y dobles contornos), mientras que en biopsias realizadas a 5 y 10 años, estas lesiones se incrementaron a un 53.5% y 82.1%, respectivamente. Este mismo grupo encontró que la hialinosis arteriolar (ha), generalmente asociada a nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, se observaba aún en injertos sin exposición a estos fármacos. A diferencia de otras cohortes, solo el 26% de las pérdidas del injerto fueron atribuidas a rechazo mediado por anticuerpo, este grupo encontró una baja prevalencia de glomerulopatía del trasplante (cg) (11.8%), pero con mayor prevalencia de hialinosis arteriolar (94%), lo anterior es probable obedezca a las características de la población, en particular se incluyeron pacientes de bajo a mediano riesgo inmunológico y más del 90% recibiendo triple terapia inmunosupresora(46).

Einecke y colaboradores, mostraron correlación entre hialinosis arteriolar y otras lesiones histológicas, reflejando el origen multifactorial de la hialinosis arteriolar, y al igual que la cohorte de Sellares y Naesens, parecería conferir buen pronóstico(17, 21, 47). En biopsias tempranas, la gravedad de hialinosis arteriolar se correlaciono con la edad del donador, atrofia tubular y fibrosis intersticial, mientras que, en biopsias tardías, se asocio con la gravedad cg y la inflamación microvascular.

1.7. Temporalidad, rechazo y anticuerpo donador específico.

En la mayoría de series que han evaluado la causa de la pérdida del injerto, el rechazo agudo y crónico mediado por anticuerpos constituyen las principales causas de la pérdida del injerto. Ante un evento de rechazo, la temporalidad de la presentación, los hallazgos histológicos en el injerto y la presencia de anticuerpos donador específico se han considerado como factores predictores para la pérdida del injerto(48, 49). Wu K y colaboradores, en su estudio de 247 biopsias con diagnóstico de rechazo celular encontraron que la sobrevida a 8 años de los injertos con rechazo temprano (<6 meses) fue mayor que aquellos con rechazo tardío (>6 meses) (66% vs 88%, $p \leq 0.001$). Los predictores

histopatológicos para la pérdida del injerto en los rechazos tempranos fueron el grado de atrofia tubular, fibrosis intersticial y tubulitis (HR 1.8 (1-3.8, IC 95%), $p > 0.05$), mientras que en los rechazos tardíos fue la fibrosis de la íntima vascular (HR 1.3(1.4-2.9, IC 95%), $p < 0.001$) (50).

En el estudio DeKAF, en donde se realizaron biopsias por indicación con una media del trasplante a la biopsia de 7.5 ± 6 años, aquellos pacientes con anticuerpos donador específico, o positividad para tinción de c4d o ambos, se asociaron a un alto riesgo de pérdida del injerto 2 años posteriores a los hallazgos en la biopsia.(45, 51) En el grupo de Edmonton, con 60 perdidas de injerto, encontraron que la incidencia de disfunción causada por el rechazo mediado por anticuerpos incrementaba conforme aumentaba el tiempo de seguimiento, especialmente 5 años después del trasplante(17). Weibe y colaboradores, también han señalado el impacto del desarrollo de anticuerpos donador específico y pérdida del injerto, ellos han documentado el desarrollo de anticuerpos en receptores de bajo riesgo de un 11-15% a 4.6 ± 3 años post-trasplante, con supervivencia a 10 años de la mitad de los receptores positivos y supervivencia del 86% de aquellos que no desarrollaron anticuerpos de novo(30).

Además del desarrollo de anticuerpos donador específico y su relación con pérdida del injerto, la inflamación dentro del injerto es un predictor de pérdida del injerto en biopsias por indicación y por protocolo. En las biopsias por indicación, la inflamación se encuentra en zonas de fibrosis, esto es poco común en las biopsias por protocolo, donde la inflamación en pocas ocasiones se acompaña de una fibrosis extensa, estas observaciones han llevado de desarrollar la hipótesis que la inflamación es parte del proceso que lleva a la fibrosis, y que la inflamación en áreas de fibrosis es parte del continuo que lleva a la pérdida del injerto. Lefaucheur y colaboradores, en un análisis de 237 pacientes altamente sensibilizados con biopsias por protocolo, encontraron como factores de riesgo para pérdida del injerto la presencia de anticuerpos donador específico postrasplante, glomerulitis e infiltrado inflamatorio peritubular y lesiones vasculares(52, 53).

A pesar de que se conocen algunos factores de riesgo y causas para la pérdida del injerto, estos son muy variables entre las poblaciones de estudio así como la temporalidad y la exposición a la terapia inmunosupresora, en México hasta el momento no existe un estudio de cohorte con seguimiento, en la que se especifiquen los motivos de las pérdidas de injertos, es por ello que este proyecto toma importancia, ya que una vez descritos los factores asociados a la pérdida de injerto, servirá para establecer medidas terapéuticas y disminuir este desenlace.

2. JUSTIFICACIÓN

El trasplante renal para pacientes con enfermedad renal crónica avanzada ha mostrado brindar una mayor supervivencia y calidad de vida frente a otras alternativas de tratamiento sustitutivo de la función renal, por lo que en la actualidad se considera como el tratamiento ideal.

Los avances en el conocimiento de la inmunología del trasplante y los nuevos agentes terapéuticos han contribuido a mejorar la supervivencia del injerto durante la última década, sin embargo, la meta ideal de permitir que un solo injerto acompañe al receptor del trasplante renal durante toda su vida aún no ha sido alcanzada, y algunos receptores tienen pérdidas del injerto de manera temprana.

La frecuencia, las causas, así como los factores de riesgo para la pérdida de los injertos renales no son consistentes entre las poblaciones, lo anterior puede ser resultado de las características sociodemográficas de la población analizada, los regímenes de inmunosupresión, el grado de sensibilización, el tipo de donante, entre otros.

Los hallazgos histopatológicos en las biopsias de injertos renales por indicación ayudan a establecer el diagnóstico de la disfunción del injerto y la pérdida del injerto, algunos estudios han sugerido que no solo la etiología de la disfunción, sino el grado de inflamación y fibrosis pueden tener impacto en la supervivencia del injerto, sin embargo, los resultados no son consistentes entre las cohortes.

En el Instituto Nacional de Cardiología no existe información que permita conocer cuáles son las principales causas que han llevado a la pérdida de los injertos renales, en México existen pocos estudios que evalúen los hallazgos histológicos en biopsias por indicación y su asociación con la pérdida del injerto.

La identificación de las principales causas de la pérdida de los injertos renales y su frecuencia, permitirá establecer un diagnóstico situacional y con ello diseñar acciones encaminadas a disminuir su incidencia.

La caracterización de los factores asociados a la pérdida del injerto podría ayudar en el diseño de estrategias de asignación de órganos, identificación de pacientes en riesgo, así como en la toma de decisiones médicas y selección de pacientes candidatos a ensayos clínicos, todo ello con el potencial de mejorar la sobrevida del paciente y del injerto renal.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la pérdida del injerto en receptores de trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez?

4. HIPÓTESIS

Las características clínicas, sociodemográficas e histopatológicas en la cohorte de pacientes con injerto funcional y no funcional son similares.

5. OBJETIVOS:

Objetivo primario:

- Analizar las diferencias clínicas en los receptores de injerto renal y los hallazgos histopatológicos en las biopsias por indicación entre los pacientes con injerto funcional y aquellos con pérdida del injerto.

Objetivos secundarios:

- Identificar las causas de pérdida en los injertos.
- Conocer la supervivencia del receptor y del injerto de trasplante renal con el empleo de la terapia inmunosupresora actual en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Describir los diagnósticos histopatológicos de acuerdo a su temporalidad en las biopsias por indicación

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño.

Se trata de un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en un sólo centro.

Población de estudio.

Pacientes adultos sometidos a cirugía de trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo comprendido de 1 de enero de 2004 al 1 de enero de 2016.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Adultos mayores de 17 años que recibieron un injerto renal de donador vivo o fallecido en el periodo de 1 de enero de 2004 al 01 de enero de 2016 en el Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez.

Criterios de exclusión:

- Receptores multi-orgánicos
- Muerte intra-operatoria o dentro de las primeras 24 horas posteriores de la cirugía de trasplante renal.

Criterios de eliminación:

- Seguimiento menor a un año.
- Falla en la generación de variables necesarias para la evaluación del paciente.
- Estar recibiendo tratamiento inmunosupresor con Belatacept.
- No haber recibido terapia de inducción como parte de la terapia inmunosupresora
- Falla primaria del injerto imposibilidad de mantener función renal con injerto con dependencia del requerimiento de tratamiento de sustitución de la función renal desde el momento del trasplante y cuando este fuera necesario mantenerlo de manera indefinida.

Descripción general del estudio:

La supervivencia del injerto ha mejorado a corto plazo en parte gracias a los avances en el manejo inmunosupresor, es por ello que con la finalidad de que la población se ajustara a las pautas de tratamiento inmunosupresor actual, se incluyeron a los trasplantes realizados a partir del año 2004.

Mediante el registro de trasplantes del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología se obtuvieron los datos de la totalidad de pacientes receptores de aloinjerto renal durante el periodo de estudio, de manera retrospectiva a través de la revisión de los expedientes clínicos se obtuvieron las características sociodemográficas, antropométricas y clínicas basales del donador y receptor, se registraron las variables quirúrgicas, terapia inmunosupresora, de inducción y de mantenimiento, así como su adherencia al tratamiento a través de las notas clínicas. Se consideró mala adherencia a tratamiento cuando en el expediente clínico se hubiera consignado algún comportamiento que amenazara la salud del paciente, incluyendo: adherencia inadecuada a los medicamentos (vg. olvido u omisión intencionada en la toma de medicamentos), falla para realizar los estudios de laboratorio o gabinete indicados e inasistencia a consultas médicas de seguimiento.

Como parte del protocolo habitual de manejo todos los pacientes sometidos a trasplante renal en Instituto Nacional de Cardiología deben ser compatibles con el grupo sanguíneo con el donador y contar con una prueba cruzada por linfocitotoxicidad negativa previa al trasplante, la determinación de anticuerpos donante específicos por fase sólida se ha implementado hasta fechas recientes, por lo que esta prueba no fue incluida en el estudio.

Todos los receptores reciben terapia de inducción, y de manera convencional el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento consiste en un inhibidor de calcineurina, un antimetabolito y prednisona.

Para el análisis de los factores clínicos asociados a la pérdida del injerto se consideró como tiempo cero al evento de cirugía del trasplante, mientras que, para los factores histopatológicos asociados al desenlace primario, el tiempo cero fue el momento de la realización de la biopsia renal. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta que ocurrió el desenlace primario, la muerte del paciente o el término del estudio.

Para el análisis de los factores histológicos asociados a la pérdida del injerto se revisaron de manera prospectiva las biopsias obtenidas por indicación, habitualmente por incremento de creatinina, proteinuria o alteraciones en el sedimento urinario. En el caso de que el paciente contara con más de una biopsia solo se consideró solo la primera, y las biopsias pre-implantación (biopsias cero) fueron eliminadas del análisis. Las biopsias fueron analizadas por un solo nefropatólogo y se consideraron adecuadas cuando incluían 10 ó más glomérulos y por lo menos una arteria. En todas las biopsias se realizó microscopía de luz, electrónica e inmunofluorescencia con las tinciones habituales (hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson, ácido per-yódico de Schiff), la marcación para C4d se llevó a cabo a través del bloque de parafina con mieloperoxidasa. Las lesiones histopatológicas se reportaron de acuerdo al Informe de la Reunión sobre patología del injerto renal de Banff del 2013. Al sistematizar la revisión de acuerdo a los criterios de Banff 2013 algunas biopsias evaluadas inicialmente con otras clasificaciones fueron reclasificadas.

Para poder asignar la causa que llevó a la pérdida del injerto, un grupo de 2 nefrólogos revisaron de manera conjunta el contexto clínico del paciente, los estudios paraclínicos y la descripción histopatológica de las biopsias por indicación, estableciendo de manera consensuada la etiología de la pérdida; en el caso de aquellos pacientes que no contaran al menos una biopsia, ésta no fuera adecuada o cuando el contexto clínico no permitiera establecer la causa, la etiología de la pérdida se consideró como desconocida. Cuando un paciente contó con más de una biopsia, todas fueron analizadas para asignar la etiología de la pérdida.

El manejo médico, quirúrgico, así como la decisión de realizar la biopsia del injerto renal se llevó a cabo por los médicos tratantes bajo los estándares habituales del Instituto Nacional de Cardiología y sin intervención de los investigadores.

Definición de variables.

DEPENDIENTES.

- Pérdida del injerto: se definió como la pérdida irreversible de la función renal cuando el filtrado glomerular estimado por la ecuación de MDRD fuera igual o menor de 15mL/min/1.73m² por un periodo mayor a 3 meses o cuando el paciente iniciara otro tratamiento sustitutivo de la función renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal o nuevo trasplante) de manera crónica. Para fines del protocolo actual, este desenlace fue censurado para muerte. Para fines del protocolo se tomará como equivalentes a injerto no funcional y pérdida del injerto.

INDEPENDIENTES.

- Rechazo: Al tratarse de biopsias por indicación los eventos de rechazo diagnosticados ocurrieron en el contexto de disfunción del injerto (rechazos clínicos), generalmente en presencia de elevación de creatinina en suero, proteinuria o alteraciones en el sedimento urinario. El diagnóstico se estableció mediante el análisis de las lesiones histológicas definidas en el consenso de Banff 1997 y su actualización en 2013. Se clasificó como rechazo mediado por células T, rechazo mediado por anticuerpos sospechoso (debido a no contar con transcriptos y anticuerpos donadore específico) y rechazo mixto.

Lesiones histológicas.

Lesiones	Abreviatura	Puntuación			
		0	1	2	3
Inflamación intersticial	I	Infiltración intersticial con	Infiltración intersticial con células	Infiltración intersticial con células	Infiltración intersticial con células

		células mononucleares en 0-9% de la corteza renal	mononucleares en 10-25% de la corteza renal	mononucleares en 26-50% de la corteza renal	mononucleares en >50% de la corteza renal
Tubulitis	t	No tubulitis	1-4 células mononucleares por sección tubular	5-10 células mononucleares por sección tubular	>10 células mononucleares por sección tubular
Arteritis de la intima	v	No arteritis	Células mononucleares subendoteliales en <25% del área luminal	Células mononucleares subendoteliales en >25% del área luminal	Células mononucleares transmurales y necrosis fibrinoide
Glomerulitis	g	No glomerulitis	Células mononucleares en <25% del glomérulo	Células mononucleares en 26-75% del glomérulo	Células mononucleares en >75% del glomérulo
Capilaritis peritubular	ptc	Ausencia o <10% de capilares peritubulares con células mononucleares	3-4 células inflamatorias lumbinales en >10% de capilares peritubulares	5-10 células inflamatorias lumbinales en >10% de capilares peritubulares	>10 células inflamatorias lumbinales en >10% de capilares peritubulares
Glomerulopatía del trasplante	cg	Dobles contornos en <10% de las asas capilares de glomérulos con daño importante	Dobles contornos en 10-25% de las asas capilares de glomérulos con daño importante	Dobles contornos en 25-50% de las asas capilares de glomérulos con daño importante	Dobles contornos en >50% de las asas capilares de glomérulos con daño importante
Incremento en matriz	mm	Sin incremento	Del 1-25% de glomérulos	Del 26-50% de los glomérulos	En mas del 50% de los

mesangial		o en matriz mesangial	no escleróticos	no escleróticos	glomérulos no escleróticos
Fibrosis intersticial	Fi (ci)	Fibrosis intersticial en 0-5% de la corteza	Fibrosis intersticial del 6-25% de la corteza	Fibrosis intersticial del 26-50% de la corteza	Fibrosis intersticial en mas del 50% de la corteza
Atrofia tubular	ta	Sin atrofia tubular	Atrofia tubular en el 1-25% de los túbulos corticales	Atrofia tubular en el 25-50% de los túbulos corticales	Atrofia tubular en el >50% de los túbulos corticales
Engrosamiento de la íntima arterial	cv	No engrosamiento fibroso de la íntima arterial	Engrosamiento fibroso de la íntima arterial con 1-25% de disminución del diámetro luminal	Engrosamiento fibroso de la íntima arterial con 26-50% de disminución del diámetro luminal	Engrosamiento fibroso de la íntima arterial con 1->50% de disminución del diámetro luminal
Hialinosis arteriolar	ah	Sin hialinosis arteriolar	Hialinosis leve a moderada en al menos una arteriola	Hialinosis de moderada a grave en mas de una arteriola	Hialinosis grave en la mayoría de las arteriolas
Tinción C4d en el capilar peritubular	C4d	0% del área con tinción lineal en los capilares peritubulares	1-9% del área de la biopsia con tinción lineal en capilares peritubulares	10-50% del área tiene tinción lineal en los capilares peritubulares	>50% del área tiene tinción lineal en los capilares peritubulares

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas son expresadas como media \pm desviación estándar o mediana con percentil 25-75%, según su distribución. Se empleó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas son expresadas como proporciones.

El comparativo entre los grupos para las variables cuantitativas se hizo por medio de t de student o U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución.

El comparativo de las variables cualitativas se llevó a cabo por prueba de Ji cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo a el número esperado.

Para el análisis de los factores clínicos e histopatológicos asociados a la pérdida del injerto se analizaron las curvas de supervivencias de Kaplan-Meier mediante la prueba de log-rank censurando para la muerte del paciente.

El análisis multivariado se llevó a cabo mediante el método de riesgos proporcionales de Cox, se incluyeron las variables clínicamente relevantes y las estadísticamente significativas en el bivariado siguiendo los principios de parsimonia y temporalidad fisiopatológica, manteniendo una relación de evento: parámetro de 10:1. El principio de riesgos proporcionales se evaluó a través un método gráfico (curvas de supervivencia $-\ln[-\ln]$) y dos estadísticos (bondad de ajuste y modelo de Cox extendido).

Se considerarán como significativos los valores de $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizará con el paquete Stata-SE V 12.1.

Tamaño de muestra:

A priori no se realizó cálculo de tamaño de muestra, se incluyó a la totalidad de pacientes trasplantados durante el período de estudio.

A posteriori, de acuerdo al tamaño de muestra del estudio, con base al modelo de riesgos proporcionales de Cox final y tomando los coeficientes de las covariables incluidas⁽⁵⁴⁾ se obtuvo un poder mayor del 90%.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Se trató de un estudio observacional, donde los cuidados se llevaron a cabo de acuerdo a las prácticas clínicas locales del Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, Departamento de Nefrología, sin intervención del investigador. Los datos del paciente fueron codificados para mantener la confidencialidad.

De acuerdo a los protocolos establecidos, el estudio fue sometido a revisión por el Comité de Investigación del Instituto siendo aceptado con fecha 1 de diciembre de 2015.

9. RESULTADOS.

9.1 Características de la población.

En el periodo del 1 de enero 2004 al 1 de enero de 2016 se realizaron 376 trasplantes de riñón en el Instituto Nacional de Cardiología, 39 pacientes fueron eliminados de estudio y solo 337 pacientes fueron incluidos para el análisis final (Figura 1).

Los receptores incluidos en el estudio eran individuos jóvenes con una mediana de edad de 26 años (21-35) y sin predominio de algún género (55.2% hombres). La principal causa de enfermedad renal crónica fue desconocida (83.9%), la mayoría habían iniciado alguna terapia sustitutiva renal previo al trasplante (96%), distribuidos de manera similar entre hemodiálisis (52%) y diálisis peritoneal (40%), con una mediana de tiempo de sustitución de 10 meses (4-18) para los receptores de injerto de donante vivo y de 32 meses (23-48) los de donante fallecido ($P < 0.001$).

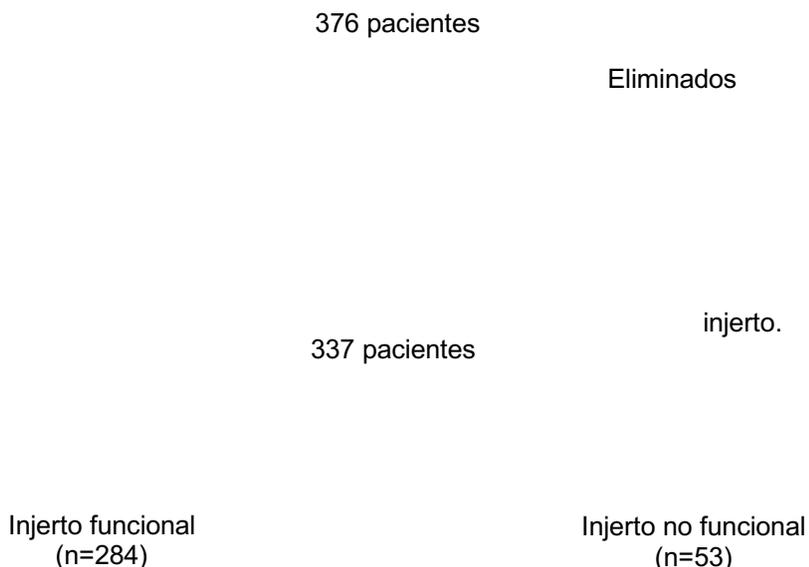


Figura 1. Diagrama de receptores de injerto renal y su distribución para el análisis en el estudio.

Todos los receptores fueron compatibles por grupo sanguíneo con sus donadores y tenían prueba cruzada por linfocitotoxicidad negativa, 43.3% tuvieron reactividad frente al panel (PRA) para clase I y/o clase II $> 0\%$.

La principal fuente de aloinjerto renal fue el donante vivo (84.3%), con una mediana de edad de los donadores de 34 años para el donante vivo y de 40 años para el fallecido, el tiempo de isquemia fría para estos últimos de 16 horas (14.5 – 20), con un perfil de índice del donador (KDPI) de 54% (34-76) y un índice de riesgo (KDRI) de 1.1 (0.9-1.3). La terapia de inducción más empleada fue un inhibidor del receptor de IL-2 en el 81% de los casos, 94.7% recibieron mantenimiento con un inhibidor de la calcineurina (87% con tacrolimus), antimetabolito (91% micofenolato de mofetilo) y prednisona (100%) (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de pacientes¹

RECEPTORES		n=337
Edad (años, mediana)		26 (21-35)
Receptor, sexo (n, % masculino)		186 (55.2)
Hipertension (n,%)		269 (79.8)
Receptor IMC (kg/m ²)		22.5 (20-25.8)
Causa de ERC (n,%)		
	Desconocida	283 (83.9)
	DM	11 (3.5)
	GN	30 (8.9)
	Otras	13 (3.86)
Diálisis pretrasplante (n,%)		324 (96.1)
Tiempo en diálisis (m)		12 (5-23)
Alo sensibilización (n,%)		156 (46.3)
PRA %	Clase I ó II >0% (n,%)	139 (43.3)
DONADORES		
Creatinina (mg/dL, mediana)		0.84 (0.7-1)
Edad donador (años, mediana)		
	Vivo	34 (27-44)
	Fallecido	40 (32-53)
Donador fallecido (n,%)		53 (15.7)
Perfil donador (%) ²		54 (34-76)
Riesgo del riñón donado ³		1.1 (0.9-1.3)
Tiempo de isquemia fría >120min (n,%)		71 (21.2)
INMUNOSUPRESIÓN		
Terapia de inducción (n,%)		
	Metilprednisolona (MPDN)	46 (13.6)
	ANTI IL-2R	273 (81)
	Timoglobulina	18 (5.3)
Terapia de mantenimiento (n,%)		
	CNI+MMF+PDN	313 (92.9)
	CNI+AZT+PDN	6 (1.8)
	Otras	18 (5.3)

¹Valores expresados como n (%), promedio \pm , de mediana (25%-75%).

IMC: índice de masa corporal, ERC: enfermedad renal crónica, DM: diabetes mellitus, GN: glomerulonefritis, PRA: panel reactivo de anticuerpos, ANTI-IL-2R: anticuerpo contra el receptor de interleucina 2 (basiliximab o daclizumab), CNI: inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), MMF: micofenolato de mofetilo, AZT: azatioprina, PDN: prednisona, ² y ³ de sus acrónimos en inglés KDPI (*Kidney Donor Profile Index*) y KDRI (*Kidney Donor Risk Index*).

9.2. Supervivencia del paciente.

La mediana de seguimiento de los receptores durante el desarrollo del estudio fue de 56 meses (31-98).

La supervivencia del paciente a 1, 5 y 10 años fue de 99.4 %, 97.4% y 94.4% respectivamente (p=0.05).

Durante el desarrollo del estudio se registraron 8 muertes, la mediana de tiempo posterior al trasplante en el cual ocurrieron fue de 3.5 meses (1.5-15). Seis muertes fueron atribuidas a sepsis, una por choque hipovolémico y una de causa cardiovascular, cinco de las muertes (1.5%) ocurrieron en pacientes con un injerto funcional.

9.3. Etiología de la pérdida del injerto.

La supervivencia del injerto censurada para muerte a 1, 5 y 10 años fue de 98% (96-99), 88% (83-91), 72% (64-78).

Durante el seguimiento 53 (15.7%) pacientes tuvieron pérdida del injerto; las principales causas fueron el rechazo mixto con 22 (41.5%), seguido del rechazo mediado por anticuerpos con 7 casos (13.2%), otras con 12 casos (22.7%), etiología desconocida 7 casos (13.2%) y complicaciones quirúrgicas 5 casos (9.4%). En las causas catalogadas como otras, se incluyeron: infecciones 4 (7.6%), fibrosis intersticial y atrofia tubular grado III (5.7%), glomerulopatía del trasplante 2 (3.8%), enfermedad linfoproliferativa 2 (3.8%), recidiva de glomerulonefritis 1 (1.89%) (figura 2).

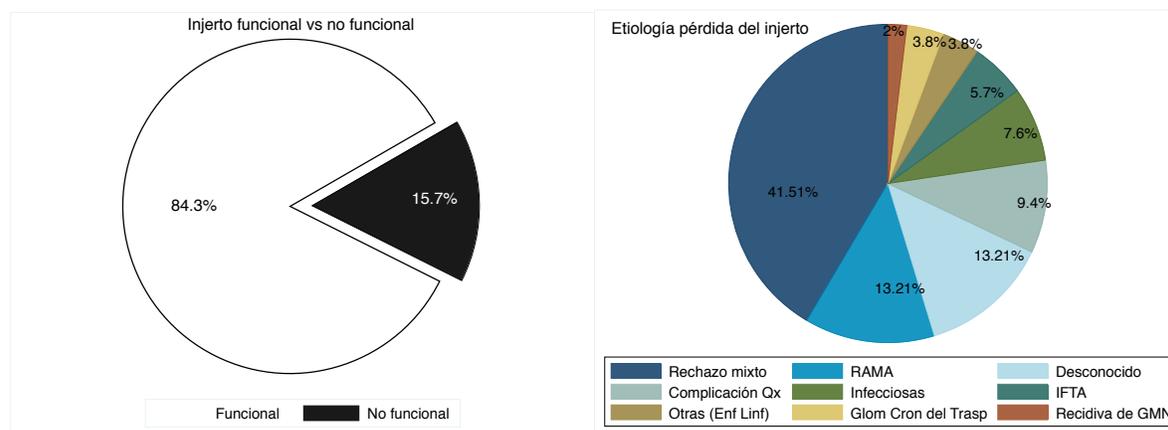


Figura 2. a) Distribución de injertos: funcional y no funcional. b) Causa de pérdida del injerto.

La mediana del tiempo de trasplante a la pérdida fue de 46 meses (30-80); de acuerdo a la temporalidad, las pérdidas más tempranas fueron debidas a causas quirúrgicas (n=5, 9.4%) e infecciosas (n=4, 7.6%), con una mediana de seguimiento a la pérdida de 0.8 (0.3-6) y

19.5 meses (2.5-36) respectivamente. Las pérdidas que ocurrieron después de los 2 años del trasplante fueron debidas a fibrosis intersticial y atrofia tubular (n=3, 5.7%), rechazo mediado por anticuerpos (n=7, 13.2%) y mixto (n=22, 41.5%), etiología desconocida (n=13.7%) y glomerulopatía del trasplante (n=2, 3.8%), con una mediana de seguimiento a la pérdida de 45 (33-86), 46 (34-77), 69.5 (34-92), 73 (44-93) y 91 meses (37-145), respectivamente (figura 3).

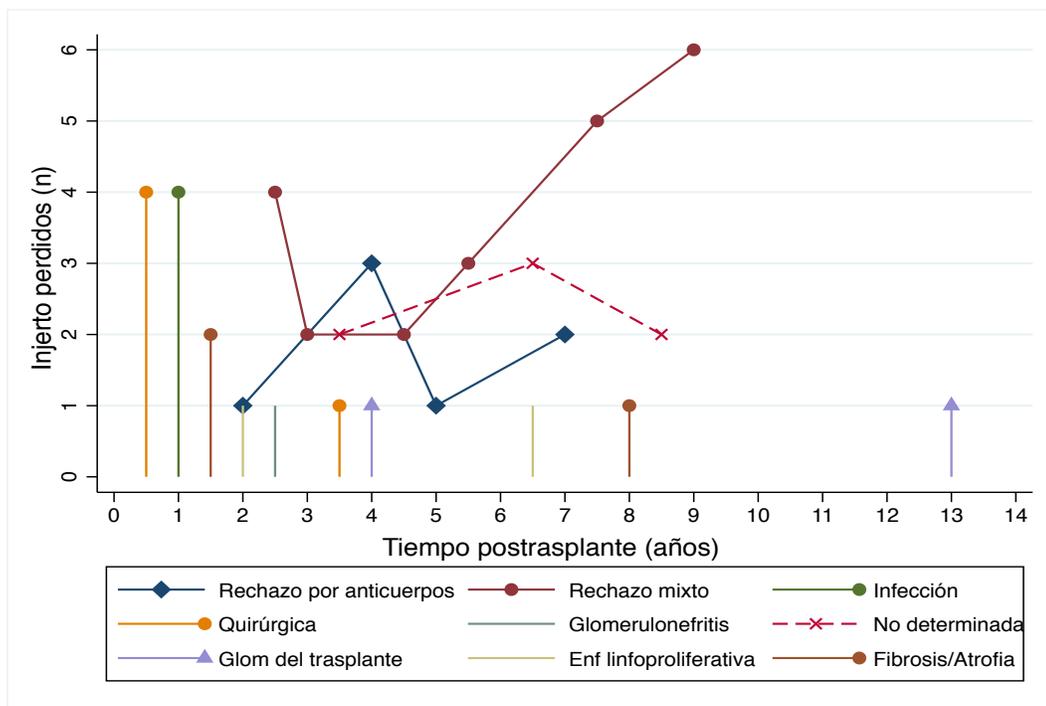


Figura 3. Distribución de las causas de la pérdida del injerto a través del tiempo. Se indica el momento en al cuál ocurrió la pérdida del injerto.

9.4. Factores de riesgo basales asociados a la pérdida del injerto.

En el desarrollo del estudio clasificamos a los injertos como funcionales y no funcionales, acumulando 53 injertos no funcionales (15.7%) durante el seguimiento.

Al comparar las diferencias entre los grupos, los receptores con injerto no funcional muestran tendencia a ser más jóvenes (24 [20-32] vs 27 años [31-35]; $p=0.18$), haber recibido injerto de donante fallecido (22.6 vs 14.4%; $P=0.13$), y para este último grupo se observó una mayor edad ($p=0.22$) y un mayor KDPI del donador ($p=0.26$), sin encontrar diferencia en el tiempo de isquemia fría ($p=0.51$) (tabla 2).

Con respecto al tratamiento inmunosupresor, observamos que, en el grupo de injertos no funcionales, recibieron con mayor frecuencia como único agente inductor metilprednisolona (22.6% vs 11.9%; $p=0.04$) e inmunosupresión de mantenimiento distinto al esquema convencional con un inhibidor de la calcineurina, antimetabolito y esteroide, ($p<0.001$). Encontramos con mayor frecuencia referencia sobre mala adherencia a tratamiento en el grupo con injerto no funcional (66 vs 9.2%, $p<0.001$) (tabla 2).

Tabla 2. Características basales asociadas a la pérdida del injerto¹.

	Injerto funcional (n=284)	Injerto no funcional (n=53)	valor p
RECEPTORES			
Edad (años, mediana)	27(21-35)	24(20-32)	0.18
Receptor, sexo (n, % masculino)	156(54.9)	30(56.6)	0.82
Hipertension (n,%)	224(78.9)	45(84.9)	0.31
Receptor IMC (kg/m ²)	22.5(19.9-25.7)	22.5(20.9-29.3)	0.13
Causa de ERC (n,%)			0.66
Desconocida	235(82.7)	48(90.6)	0.22
DM	10(3.5)	1(1.9)	1.00
GN	26(.2)	4(7.6)	1.00
Otras	13(4.6)	0	
Diálisis pretrasplante (n,%)	272(95.8)	52(98.1)	0.70
Tiempo en diálisis (m)	12(5-23)	11(8-20)	0.67
Alo sensibilización (n,%)	135(47.5)	21(39.6)	0.29
PRA % Clase I o II >0% (n,%)	122(43)	17(32.1)	0.35

Continuación Tabla 2. Características basales asociadas a la pérdida del injerto¹.

	Injerto funcional (n=284)	Injerto no funcional (n=53)	valor p
DONADORES			
Edad donador (años)			
Vivo	34(27-44)	35(28-44)	0.90
Fallecido	37(31-49)	47.5(33.5-56.5)	0.22
Donador fallecido (n,%)	41(14.4)	12(22.6)	0.13
Creatinina (mg/dL)	0.85 (0.7-1)	0.9 (0.7-1)	0.22
KDPI ²	47(27-76)	75(36-86)	0.26
KDRI ³	1(0.8-1.3)	1.3(0.9-1.5)	0.26
Tiempo de isquemia fría >120min (n,%)	58(20.6)	13(24.5)	0.51
INMUNOSUPRESIÓN			
Terapia de inducción (n,%)			0.14
Metilprednisolona (MPDN)	34(11.9)	12(22.6)	0.04
ANTI IL-2R	234(82.4)	39(73.6)	0.13
Timoglobulina	16(5.6)	2(3.8)	0.75
Terapia de mantenimiento (n,%)			<0.001
CNI+MMF+PDN	274(96.5)	39(73.6)	<0.001
CNI+AZT+PDN	4(1.4)	2(3.8)	0.24
Otras	6(2.1)	12(22.6)	<0.001
Mal adherencia (n,%)	26(9.2)	35(66)	<0.001

¹Valores expresados como n (%), promedio \pm , de mediana (25%-75%).

IMC: índice de masa corporal, ERC: enfermedad renal crónica, DM: diabetes mellitus, GN: glomerulonefritis, PRA: panel reactivo de anticuerpos, ANTI-IL-2R: anticuerpo contra el receptor de interleucina 2 (basiliximab o daclizumab), CNI: inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), MMF: mofetil micofenolato, AZT: azatioprina, PDN: prednisona, ² y ³ de sus acrónimos en inglés KDPI (*Kidney Donor Profile Index*) y KDRI (*Kidney Donor Risk Index*)

Posterior al ajuste para confusores, encontramos que la mala adherencia (HR 12.9 [6.6-25]; P<0.001), el haber recibido un injerto de donador fallecido (HR 4.25 [2-9.1]; P<0.001) y un mayor índice de masa corporal en el receptor (HR 1.08 [1.01-1.16]; P=0.03) incrementan el riesgo de perder el injerto, mientras que tener niveles promedio más altos de tacrolimus (HR 0.83 [0.7-0.9]; P=0.02) durante el primer año pos-trasplante disminuyó el riesgo de perder el injerto (tabla 3).

Tabla 3. Análisis de riesgos proporcionales de Cox para la pérdida del injerto (análisis univariado y multivariado)

	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (CI 95%)	<i>p</i>	HR (CI 95%)	<i>p</i>
Edad del receptor	0.99 (0.96-1.01)	0.35	-	-
IMC Receptor	1.06 (1.00-1.11)	0.02	1.08 (1.01-1.16)	0.03
Edad del donador	1.02 (1.00-1.10)	0.07		
Creatinina donador	2.48 (1.56-3.94)	<0.001		
Donador fallecido	2.80 (1.50-5.40)	0.002	4.25 (2.00-9.10)	<0.001
Tipo de inducción ¹	1.00 (0.50-2.00)	0.91	-	-
Tratamiento mantenimiento ²	2.70 (1.00-6.80)	0.04	-	-
Mantimiento 3 meses (ng/mL) ³	0.92 (0.84-1.00)	0.12	-	
Mantenimiento 1 año (ng/mL) ⁴	0.86 (0.74-0.99)	0.03	0.83 (0.7-0.9)	0.02
Mala adherencia a tratamiento	10.10 (5.70-18.00)	<0.001	12.9 (6.60-25.00)	<0.001

¹Referencia: Anti-IL2R o timoglobulina

²Referencia: CNI+MMF+PDN, 25 pacientes no fueron incluidos en el análisis

³Referencia: Nivel sanguíneo de tacrolimus promedio a los tres meses.

⁴Referencia: Nivel sanguíneo de tacrolimus promedio entres los 3 a 12 meses

9.5. Análisis de las de biopsias por indicación.

Descripción general.

Se realizaron un total de 169 biopsias en 129 injertos, 24 biopsias no fueron incluidas debido a que eran pre-implantación, 5 ya contaban con el desenlace al momento de su realización, 4 fueron consideradas como muestra inadecuada y 38 biopsias subsecuentes, incluyendo en el análisis final 98 biopsias por indicación (figura 4).

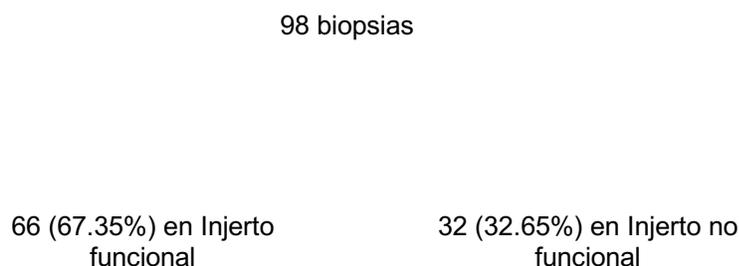


Figura 4. Diagrama de distribución de biopsias y su clasificación de acuerdo a la funcionalidad del injerto renal.

La mediana de tiempo del trasplante a la biopsia fue de 11.5 meses (4-37 meses) y con un tiempo de seguimiento posterior a la biopsia de 40 meses (16-64 meses) (tabla 4).

Todas las biopsias fueron realizadas por indicación, las principales indicaciones fueron proteinuria y elevación de creatinina, con una mediana de proteinuria al momento de la biopsia de 371.5mg (150-850 mg) en 24 horas y una creatinina sérica de 1.8 mg/dl (1.5-2.3 mg/dl).

Del total de 98 biopsias por indicación, 32 (32.65%) correspondieron a pacientes que durante el seguimiento posterior a la biopsia tuvieron pérdida del injerto.

Al comparar las diferencias entre las biopsias de acuerdo a la funcionalidad del injerto, encontramos que aquellas pertenecientes a injertos no funcionales: fueron biopsias

realizadas tardíamente (22 [7.5-50.5] vs 11 meses post-trasplante [4-24]; $p=0.04$) y con un menor tiempo de seguimiento después de la biopsia (27.5 [10-49.5] vs 49 meses [23-78]; $p=0.004$) debido a la aparición del desenlace primario. Entre las variables clínicas y paraclínicas al momento de la biopsia entre los grupos, se observaron con mayor frecuencia en el grupo de injertos no funcionales: un mayor nivel de creatinina al momento de la biopsia (2.2 [1.8-4.6] vs 1.6 mg/dL [1.3-1.9]; $p<0.001$), mayor proteinuria en 24 horas (467 [240.5-1660] vs 328.5 mg/dL [110-786]; $p=0.09$), así como mala adherencia al tratamiento (22 [69%] vs 12 [18.2%]; $p<0.001$) (tabla 4).

Tabla 4. Características clínicas de injertos con biopsia por indicación y diagnósticos histológicos*

	Total n (%)	Injerto funcional n(%)	Injerto no funcional n(%)	p
	98	66 (67.4)	32 (32.6)	
Tiempo del trasplante a la biopsia (meses)	11.5 (4-37)	11 (4-24)	22 (7.5-50.5)	0.04
Tiempo de biopsia al ult seg (meses)	40 (16-64)	49 (23-78)	27.5 (10-49.5)	0.004
Creatinina a la biopsia (mg/dL)	1.8 (1.5-2.3)	1.6 (1.3-1.9)	2.2 (1.8-4.6)	<0.001
Proteinuria (mg/24h)	371.5 (150-850)	328.5 (110-786)	467 (240.5-1660)	0.09
Mal apego	34 (34.7)	12 (18.2)	22 (69)	<0.001

*Valores expresados como n (%), mediana (25-75%)

Las cuatro principales entidades diagnósticas en las biopsias fueron: rechazo mediado por anticuerpos 38 (38.8%), rechazo mixto 14 (14.3%), anomalías no diagnósticas 15 (15.3%) y recurrencia de glomerulonefritis 8(8.2%) (figura 5).

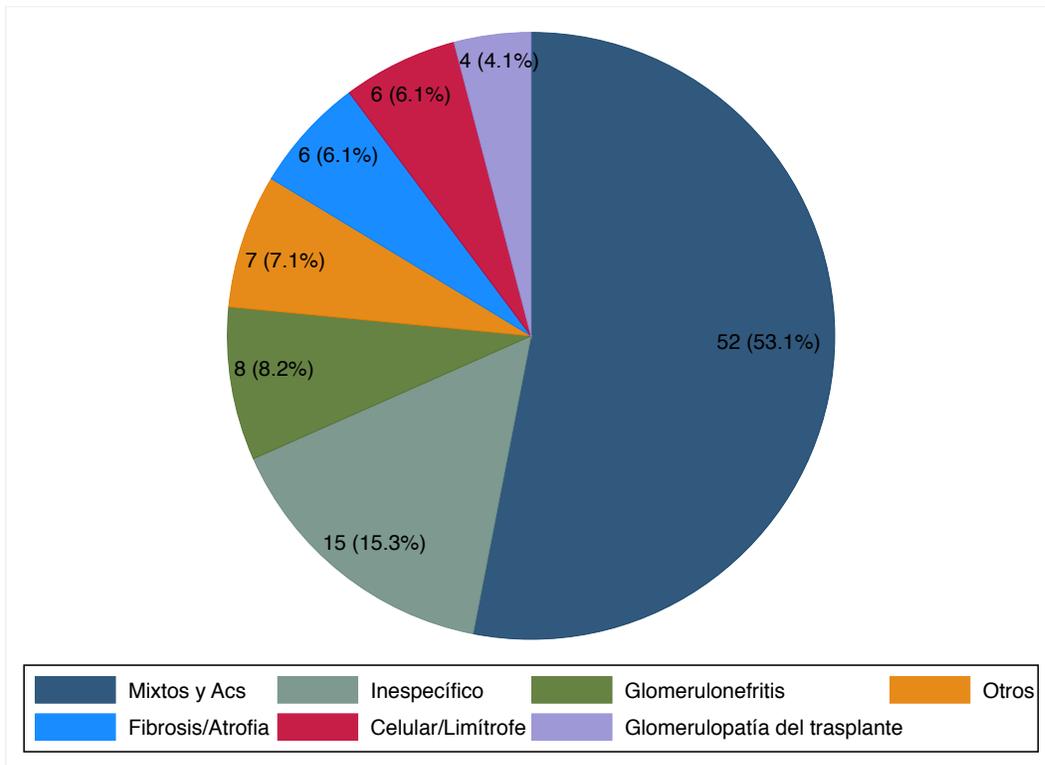


Figura 5. Entidades diagnósticas en biopsias de injerto renal.

Al analizar la supervivencia del injerto de acuerdo al diagnóstico final de las biopsias por indicación a más de 120 meses, encontramos diferencias significativas entre las entidades ($p < 0.001$), mientras que las anomalías no mayores y los rechazos mediados por células T tuvieron las supervivencias más altas y sin pérdidas en estos grupos; la fibrosis intersticial con atrofia tubular (0.25 [0.01-0.65]); y los rechazos mixtos (0.21 [0.05-0.45]) tuvieron las supervivencias más bajas, en un nivel intermedio las glomerulonefritis (0.83 [0.27-0.97]) seguidas de los rechazos mediados por anticuerpos (0.83 [0.27-0.97]) (figura 6)

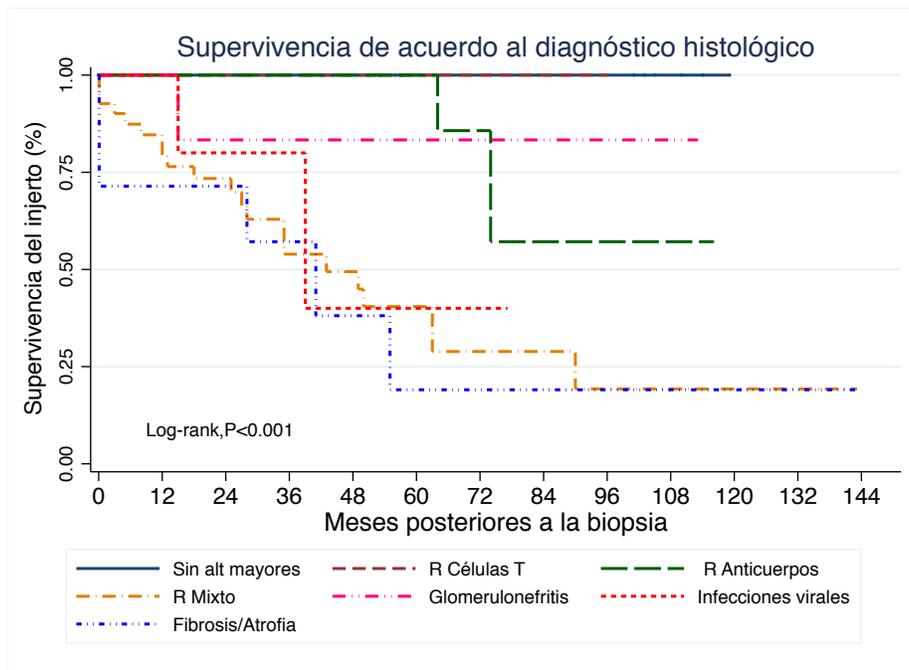


Figura 6. Curva de supervivencia Kaplan-Meier, estratificación de acuerdo al diagnóstico histológico de la primera biopsia, los datos estadísticos para cada diagnóstico se muestran en la tabla 3.

El análisis de manera individual de las lesiones histológicas de acuerdo a la clasificación de Banff 2013, mostró que salvo en el caso de la endarteritis (lesiones v) y la expansión mesangial (mm), en el resto de las lesiones inflamatorias agudas y crónicas, una mayor severidad de las lesiones se asoció con una menor supervivencia del injerto posterior a la biopsia. El análisis de c4d no fue posible ya que no se realizó la marcación en todas las biopsias (figura 7).

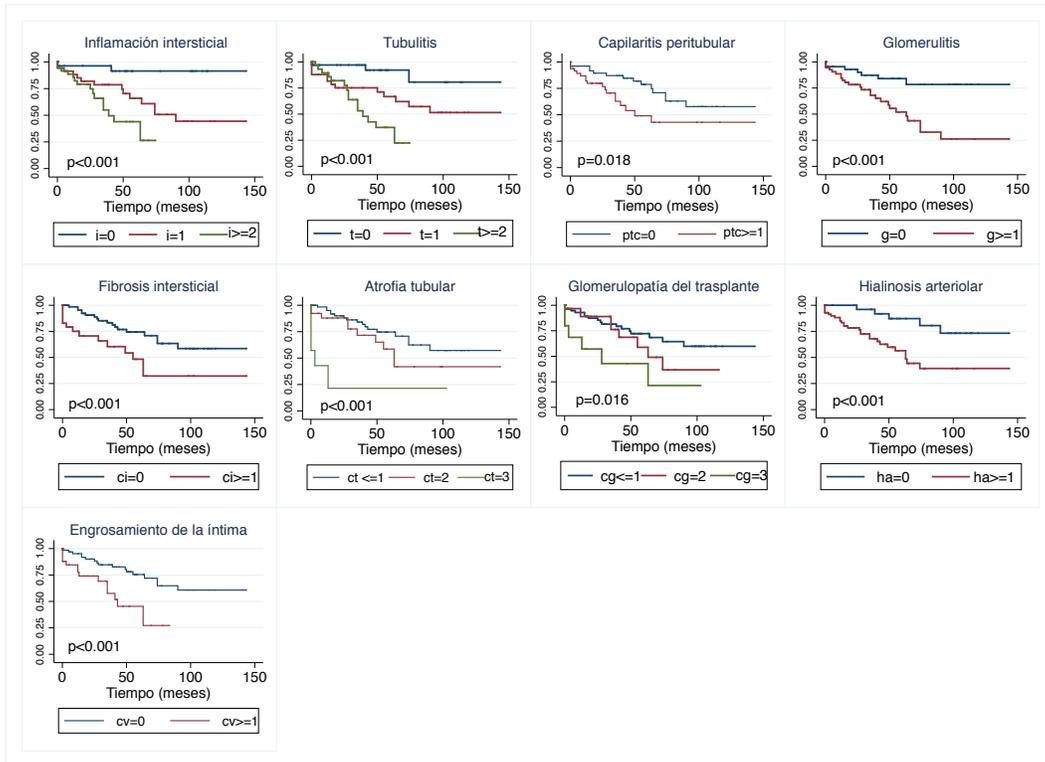


Figura 7. Curva de supervivencia Kaplan-Meier estratificada por lesión histológica individual de acuerdo a la clasificación de Banff 2013 (El tiempo de seguimiento fue a partir de haberse realizado la biopsia).

En el análisis de las lesiones histológicas de manera individual mediante riesgos proporcionales de Cox encontramos tanto tubulitis como la inflamación intersticial, capilaritis peritubular y glomerulitis, como parte de las lesiones agudas, y fibrosis intersticial y atrofia tubular como lesión crónica, que fueron asociadas a la supervivencia del injerto con una buena significancia, sin embargo, en el análisis multivariado solo la capilaritis peritubular y la fibrosis y atrofia tubular fueron asociadas a la supervivencia del injerto censurada para muerte (tabla 5).

Tabla 5. Análisis univariado y multivariado para la pérdida del injerto en biopsias por indicación.				
Lesión histológica/ característica clínica	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (CI 95%)	p	HR (CI 95%)	p
Inflamación intersticial (i)				
0	Ref			
≥1	7.73 (1.84-32.48)	0.005		
Tubulitis (t)				
0	Ref			
≥1	5.60 (1.70-18.41)	0.005		
Glomerulitis (g)				
0	Ref			
≥1	3.80 (1.63-8.84)	0.002		
Capilaritis peritubular (ptc)				
≤1	Ref			
>1	5.35 (2.44-11.71)	<0.001	4.45 (1.84-10.78)	0.001
Glomerulopatía del trasplante (cg)				
≤1	Ref			
>1	3.18 (1.30-7.78)	0.011		
Fibrosis intersticial (ci)				
≤2	Ref			
≥2	5.62 (2.11-14.94)	0.001	4.01 (1.13-14.26)	0.031
Hialinosis arteriolar (ah)				
0	Ref			
≥1	3.87 (1.46-10.19)	0.006		
Creatinina al momento de la biopsia	1.5 (1.34-1.78)	<0.001	1.43 (1.19-1.72)	<0.001
Mala adherencia a tratamiento	7.29 (3.41-15.57)	<0.001	6.34 (2.83-14.21)	<0.001

10. Discusión.

En una una cohorte de 376 receptores de trasplante renal incluidos de manera consecutiva en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, con un seguimiento a más de 10 años posterior al trasplante, evaluamos las causas de la pérdida del injerto y caracterizamos los factores de riesgo para la pérdida del injerto a través del análisis de los factores clínicos, estudios paraclínicos y reporte histopatológico en biopsias por indicación.

Encontramos que a más de 10 años de seguimiento, la supervivencia del paciente (90%) y del injerto censurado para muerte (72%) es similar a lo reportado en cohortes nacionales y el registro Norteamericano(55).

Las tres principales causas que llevaron a perder el 15.7% de los injertos incluidos en el estudio fueron en orden descendente: (1) rechazos agudos, (2) etiología desconocida y (3) complicaciones quirúrgicas. La principal clase de rechazo asociada a la pérdida del injerto fue el rechazo agudo mixto, este tipo de rechazo recibe su nombre porque histológicamente presenta una mezcla patrones de rechazo celular y mediado por anticuerpos. El rechazo mixto se ha establecido en una categoría diferente no solo por sus características histológicas, sino también por su fisiopatogenia, respuesta a tratamiento y pronóstico; se ha asociado principalmente con exposición a niveles infraterapéuticos de inmunosupresores, ya sea por indicación médica o por mala adherencia a tratamiento. En nuestra cohorte, los pacientes con rechazo mixto, fueron el grupo que con mayor frecuencia se consignó mala adherencia terapéutica (65.9% vs 16.2% en el global de la población), a pesar de que los niveles séricos de tacrolimus durante el primer año no fueron diferentes al resto de la población, no podemos excluir que la exposición a niveles más bajos de inmunosupresores ocurriera de manera más tardía, ya que las primeras pérdidas atribuibles a rechazos mixtos ocurrieron dos años después del trasplante. De manera similar con lo reportado en estudios previos, ninguna pérdida fue atribuida a eventos de rechazo agudo celular; aunque existe evidencia que apunta a que este tipo de rechazos puede ser un estadio inicial o un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo mediado por anticuerpo; es probable que la baja prevalencia de rechazo celular (2.7%) asociada al triple esquema de inmunosupresión actual, el diagnóstico temprano, el hecho de que la máxima severidad fue IB por la clasificación de Banff 2013 y su buena respuesta a tratamiento, expliquen el pronóstico favorable.

Contrario a lo reportado en cohortes internacionales, en donde la principal causa de la pérdida de los injertos es debido a rechazo agudo mediado por anticuerpos y rechazo crónico activo, en nuestra cohorte lo fue el rechazo mixto, es probable que esta diferencia obedezca a que nuestra cohorte consta de receptores de un primer injerto con un bajo nivel de sensibilización, estimada por la reactividad frente al panel de anticuerpos pero con un alto porcentaje de mal apego a tratamiento, situación que contrasta con otras poblaciones con un mayor porcentaje de segundos trasplantes con presencia de anticuerpos donante específicos pre-existentes, confirmandoles un mayor riesgo para rechazo agudo mediado por anticuerpos de manera temprana. No es claro el motivo por el cual no encontramos casos de pérdidas atribuibles a rechazo crónico activo, es posible este tipo de rechazo haya sido subdiagnosticado, el incremento paulatino de creatinina y/o proteinuria que los caracteriza pudo ser considerado como secundario a glomerulopatía del trasplante y que haya sido la causa de no realizar la biopsia, ante la baja probabilidad de respuesta a tratamiento inmunosupresor.

Aunque nuestro análisis fue censurado para muerte ya que teníamos como objetivo primario analizar las causas de la pérdida del injerto y no la muerte del paciente, el presente estudio nos mostró que, a diferencia de otras cohortes donde la muerte ocupa uno de los primeros lugares como causa de la pérdida del injerto, en nuestra población ésta solamente ocurrió en ocho pacientes (5 muertes ocurrieron con injertos funcionantes) y 75% de ellas fueron debidas a sepsis; la explicación de la baja prevalencia de muerte como causa de la pérdida

del injerto es probablemente debido a que la cohorte está constituida por una población de receptores jóvenes (26 años[21-35]) y con una baja prevalencia de diabetes (3.6%) y enfermedad cardiovascular previa al trasplante (2.1%), por lo tanto, muchos de nuestros receptores jóvenes sobreviven a la pérdida del injerto haciendo necesario regresar a diálisis en espera de un nuevo trasplante renal. Es conocido que durante este periodo los pacientes tiene una mortalidad incluso mayor que cuando se encontraban en lista de espera(16, 56).

Al analizar la pérdida del injerto a través del tiempo encontramos relación con lo que ha sido descrito: aquellas pérdidas tempranas (durante el primer año posterior al trasplante) se deben a infecciones graves y complicaciones quirúrgicas. Un segundo grupo de pérdidas está dado por aquellas que ocurren entre los dos y cinco años postrasplante y destacan aquí los eventos de rechazo y glomerulonefritis; mientras que las pérdidas tardías (más allá de los 8 años) obedecen a glomerulopatía del injerto, esta última es una lesión crónica e inespecífica que en la mayoría de los casos cuando se han descartado glomerulopatías primarias y secundarias, obedecen a lesiones cicatriciales de rechazos previos no tratados o refractarios a tratamiento. De manera interesante, las pérdidas atribuidas a rechazo mixto comienzan a aparecer a partir del segundo año, y posteriormente se incrementan de manera lineal en los años subsecuentes (Figura 3); es conocido que la carga de tratamiento es mayor a través del tiempo, y al ser ésta un factor asociado a la adherencia terapéutica explicaría el incremento en la tasa de pérdidas por rechazo mixto a través del tiempo, lo que hace necesario diseñar estrategias para disminuir la carga terapéutica y favorecer la adherencia a la misma; en nuestro caso no fue posible demostrar la incidencia de adherencia a través del tiempo ya que una parte del estudio tuvo una naturaleza retrospectiva y la información sobre adherencia fue tomada de lo consignado por el médico tratante en los expedientes clínicos.

Al analizar las características basales encontramos que el índice de masa corporal del receptor, el haber recibido un injerto de un donante fallecido y una mala adherencia terapéutica incrementaron el riesgo para la pérdida del injerto, mientras que en aquellos que recibían tratamiento con tacrolimus, niveles superiores, se asociaron con un menor riesgo de pérdida.

La obesidad en receptores de trasplante renal ha sido asociada con un incremento de la tasa de complicaciones postoperatorias y mortalidad cardiovascular, así como una disminución de la supervivencia del injerto, particularmente en el grupo de mujeres, receptores de raza negra y con bajo nivel socioeconómico. La dificultad técnica para realizar la anastomosis vascular, infección de la herida quirúrgica y trombosis venosa profunda son algunas de las complicaciones que más frecuentemente presentan los pacientes con obesidad. Existen mecanismos de daño directos producto del estrés oxidativo, estado inflamatorio, resistencia a la insulina y cambios hemodinámicos; e indirectos a través de las comorbilidades asociadas a la obesidad que podrían explicar la mayor mortalidad y pérdida del injerto en este grupo de pacientes. Algunos autores han sugerido que el estado inflamatorio asociado a la obesidad y una exposición a niveles bajos de inmunosupresores debidos al incremento en el volumen de distribución pudieran incrementar el riesgo de

rechazo(57, 58). En nuestra cohorte observamos niveles sanguíneos de tacrolimus y una frecuencia de pérdidas atribuidas a rechazos similares entre el grupo con y sin obesidad, sin encontrar correlación con la adherencia terapéutica; sin embargo la mortalidad (5.3% vs 2.0%) y las pérdidas atribuidas a complicaciones quirúrgicas (18.2% vs 4.8%) fueron mayores en el grupo con obesidad, lo que podría explicar la asociación encontrada.

Los injertos provenientes de donantes fallecidos tuvieron un riesgo cuatro veces mayor para la pérdida del injerto al compararlo con los provenientes de donantes vivos; se considera que factores como las comorbilidades del donante fallecido, el tiempo de isquemia fría y el proceso de isquemia-reperusión podrían ser responsables de la menor supervivencia del injerto. Durante muchos años se emplearon los términos injertos provenientes de donantes fallecidos con criterios estándar o extendidos con base en la causa de muerte, comorbilidades y función renal del donante, catalogando a los injertos como buenos o malos respectivamente, y asignando injertos proveniente de donantes con criterios extendidos para trasplantes duales o para receptores con una menor expectativa de vida, sin embargo este sistema llevaba a rechazar injertos, por lo que a partir del año 2014 el sistema de asignación de órganos en Estados Unidos de Norteamérica cambio a un sistema de asignación conocido como KDPI por sus siglas en inglés (Kidney Donor Profile Index y Estimated Post Transplant Survival), el cual estima la probabilidad de fallo del injerto en el siguiente año posterior al trasplante y trata de ajustarlo a las características del receptor(59, 60). En nuestra cohorte con 15.7% de pacientes receptores de injertos de fallecido y con datos faltantes para poder estimar en la totalidad criterios extendidos (3/53) o calcular el KDPI (12/53) no fue posible incluirlo en el modelo multivariado, sin embargo un análisis en el subgrupo de receptores de injertos de fallecido con la información necesaria, encontramos que los injertos con criterios extendidos y en el tercil con el mayor puntaje de KDPI tenían una menor supervivencia del injerto (Figura 8).

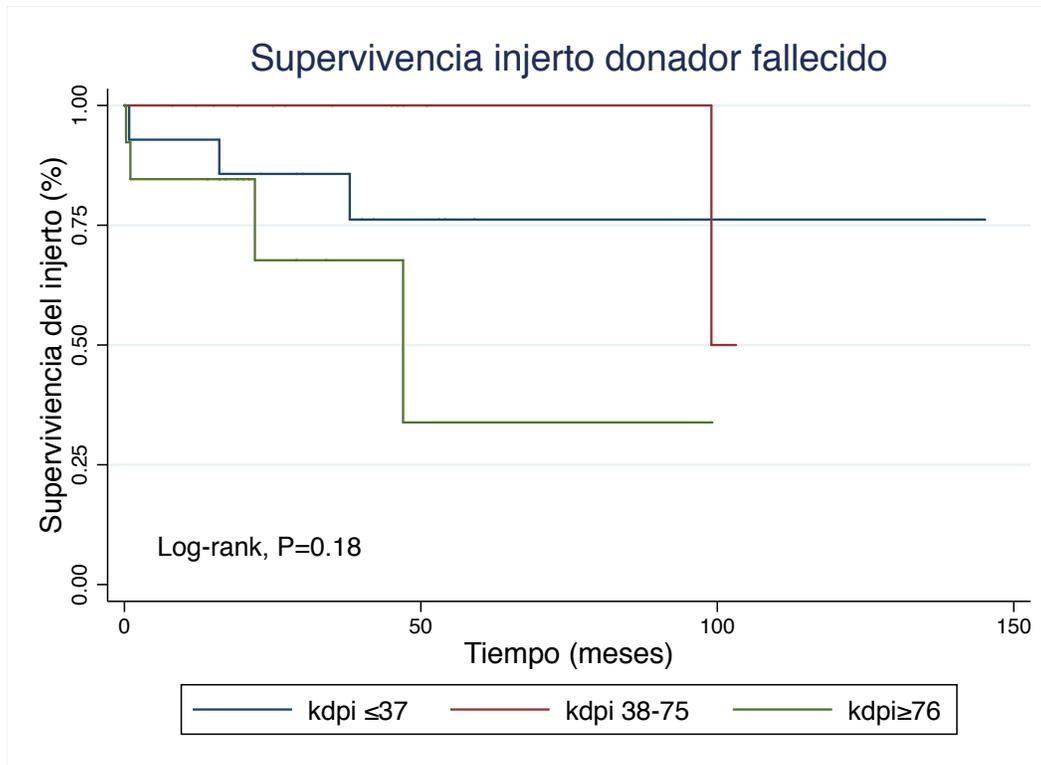


Figura 8. Curva de supervivencia del injerto de donador fallecido, de acuerdo a puntaje de kdpi (Kidney Donor Profile Index).

Durante el seguimiento encontramos que en el grupo con injerto no funcional fue consignado con mayor frecuencia el antecedente de mala adherencia al tratamiento (66% vs 9.2%, $P < 0.001$), en el análisis multivariado la mala adherencia incrementó cerca de 13 veces el riesgo de pérdida del injerto, siendo el factor que más riesgo confirió. La supervivencia del injerto a 1, 5 y 10 años fue 100%, 94.9% y 89% vs 97.8%, 62% y 16.1% para el grupo con buena y mala adherencia respectivamente (figura 9).

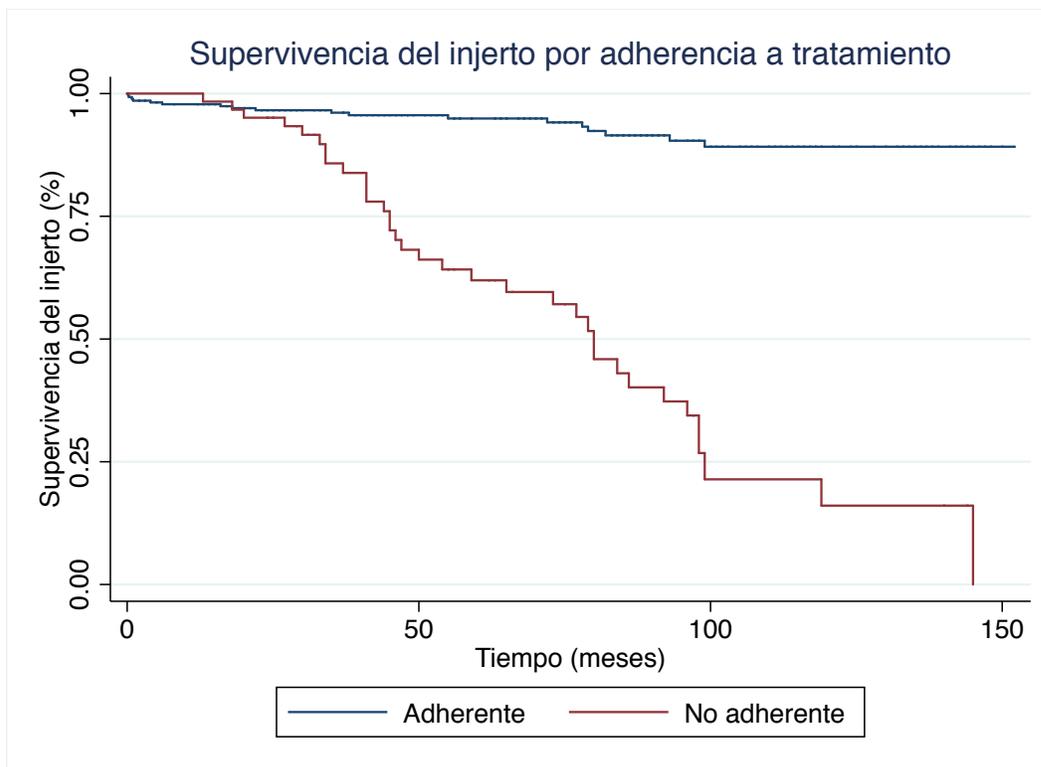


Figura 9. Curva de supervivencia del injerto por adherencia a tratamiento inmunosupresor.

En la literatura internacional existe una amplia variabilidad en la frecuencia de mala adherencia en los receptores de trasplante renal, está se ha reportado desde 15% hasta 55%(61); en nuestra cohorte encontramos un porcentaje significativamente mayor, 66% de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron el antecedente de mala adherencia. No encontramos diferencias socioculturales, factores geográficos, edad o comorbilidades que pudieran identificar al grupo de pacientes con mala adherencia; aunque no fue posible evaluar el nivel socioeconómico, creemos que en nuestra población con escasos recursos económicos y sin seguridad social, estos son factores clave en la adherencia terapéutica, otros factores como aspectos psicosociales, redes de apoyo, fragilidad y carga terapéutica serán importantes evaluar en futuros estudios dada la magnitud del problema.

Estas son áreas en donde se puede hacer intervención, realizar un mayor énfasis en la valoración psicológica y seguimiento posterior al trasplante, en nuestra cohorte al ser pacientes jóvenes y vulnerabilidad social, los hace blanco de depresión con riesgo de afectar la evolución del trasplante; en el aspecto económico presentan mayores dificultades financieras; el facilitar el desarrollo de políticas que permitan el acceso a un trabajo con el cual puedan adquirir seguridad social y evitar falla en el acceso a la inmunosupresión y con ello favorecer la buena evolución del injerto. Otro aspecto, estudiado en otras cohortes, para reforzar la adherencia a la inmunosupresión y no perder interés en su salud, es intensificar la importancia de su padecimiento con apoyo familiar o de grupos de pacientes, implementando medidas de autocuidado, recalcar la toma y no olvido de medicamentos.

No se encontró colinearidad entre los niveles de tacrolimus y la mala adherencia a la adherencia ($R = -0.09$, $P = 0.10$), si bien los pacientes con mala adherencia tienden a tener niveles séricos más bajos de tacrolimus, existen otros inmunosupresores para los cuales no se realiza en el instituto de manera rutinaria el monitoreo de niveles séricos, adicionalmente pueden existir fluctuaciones importantes en los niveles de tacrolimus que no siempre son captadas en las tomas intermitentes de estudios de laboratorio, la mala adherencia como fue consignada en el presente estudio es multidimensional, los pacientes con mala adherencia documentada en las visitas de seguimiento podían tener incumplimiento a consultas médicas o para la realización de estudios de laboratorio y gabinete, olvido, omisión o reemplazo (sin indicación médica) en la toma de medicamentos o pérdida de seguimiento y no solo niveles bajos del inhibidor de calcineurina, lo que explica este hallazgo.

Un factor relevante en nuestra cohorte, es el efecto de los niveles de tacrolimus con respecto a la pérdida del injerto, mayores niveles sanguíneos promedio durante el primer año posterior al trasplante se asociaron con un menor riesgo de pérdida, esta tendencia se mantuvo al último seguimiento, los pacientes con pérdida del injerto tuvieron niveles significativamente más bajos que aquellos con injerto funcional (4 ng/ml [$1.5-6.0$] vs 6.8 ng/ml [$5.1-8.7$]; $P < 0.001$). Niveles bajos de tacrolimus pueden reflejar una mala adherencia terapéutica del paciente, errores en la prescripción y particularmente en nuestra cohorte el cambio de a medicamentos no bioequivalentes lo que ocurre muy frecuentemente después del primer año, incrementando el riesgo de rechazo y pérdida del injerto.

En el estudio Elite-Symphony(35), el grupo con la dosis baja de tacrolimus alcanzó en promedio niveles de 6.4 ng/ml en el primer año de trasplante y fue el grupo con menor incidencia de rechazo mediado por células T (12.3%). Davis S y colaboradores, en los receptores con niveles de tacrolimus en promedio de 7.1 ng/mL , disminuyeron la incidencia de rechazo celular a 9.1% . Existe información de la relación niveles de tacrolimus y desarrollo de anticuerpos donador específico (ADE), la variabilidad de los niveles de tacrolimus es lo que se ha asociado con un incremento en el rechazo agudo y pérdida del injerto(62). Rodrigo y colaboradores, encontraron que aquellos pacientes con un coeficiente de variación mayor del 30% de niveles de tacrolimus eran los que más desarrollan ADE (HR 2.92 , $p = 0.002$) (63). Vanhove y colaboradores, analizaron la variabilidad de los niveles de tacrolimus y la gravedad de las lesiones en las biopsias de los injertos, encontrando que a mayor variabilidad de los niveles de tacrolimus, era peor la lesión histológica encontrada en biopsias realizadas por protocolo(64). Dado que en nuestra población es común el cambio a medicamentos genéricos después del año de trasplante, será interesante evaluar si existe variabilidad en los niveles séricos de tacrolimus y el impacto que tiene en el injerto.

En el análisis de las biopsias por indicación encontramos que la mala adherencia a tratamiento, la creatinina al momento de la biopsia y las lesiones inflamatorias agudas en los capilares peritubulares (ptc) y crónicas del túbulo intersticio (ci) se asociaron a un mayor riesgo para la pérdida del injerto. Es conocido que en la mayoría de patologías renales, el principal predictor de la función de riñones nativos o injertos es la creatinina al momento del diagnóstico, a pesar de sus limitantes como biomarcador, esta puede reflejar no sólo la

magnitud del daño y la reserva renal, por lo que en la actualidad constituye la principal herramienta diagnóstica y pronóstica de los injertos renales. Coincidimos con Stegall y colaboradores(46), en que los cambios histológicos individuales incrementan en aquellas biopsias tardías y que además a mayor grado de gravedad de la lesión, disminuye la supervivencia del injerto. Sin embargo, debido a nuestro alto porcentaje de mala adherencia al tratamiento, a pesar de ser una cohorte de bajo a mediano riesgo inmunológico, encontramos que la hialinosis arteriolar fue encontrada en conjunto con lesiones crónicas, esto puede ser solo un reflejo de un acumulo de daño en un intento de reparación en el injerto a lo largo del tiempo y baja exposición a inmunosupresión. Esto requerirá mayores estudios debido a que una sola lesión, siendo inespecífica y que se puede encontrar asociada a envejecimiento, hipertensión o en pacientes con diabetes, sea un reflejo de una patología mayor o solo exposición a inhibidores de calcineurina, lo cual dependerá del contexto de cada injerto.

En nuestro conocimiento, el presente estudio es el único en México que ha evaluado la causas de la pérdida del injerto y las características clínicas del receptor, donador, así como biopsias por indicación asociadas a la pérdida del injerto. Nuestros datos, permiten identificar claramente que la principal causa de la pérdida del injerto son los eventos de rechazo y que estos se incrementan a través del tiempo; el hecho de que la etiología no determinada constituye la segunda causa de la pérdida del injerto y que los rechazos crónicos activos y glomerulonefritis en otras cohortes representan la primera causa, obliga a valorar la realización de biopsia renal en el paciente trasplantado con la posibilidad de no solo establecer un diagnóstico, además poder ofrecer un tratamiento oportuno, con el potencial de cambiar el pronóstico del injerto. Identificamos que los principales predictores para la pérdida del injerto es la función renal medida por creatinina y la mala adherencia terapéutica, ésto es una llamada de atención para mejorar e implementar nuevas estrategias encaminadas mejor la adherencia terapéutica. A pesar de los datos encontrados en nuestro análisis, tenemos debilidades, como son el diseño propio del estudio y ser realizado en un solo centro, sin embargo, esto a su vez es una fortaleza para insistir en el desarrollo de cohortes, compartir información entre centros y de ser posible, el desarrollo de ensayos clinicos de centros representativos en México, que con los datos que contamos, puedan tener un enfoque hacia la población mexicana que se somete a trasplante.

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Hallan SI, Ovrehus MA, Romundstad S, Rifkin D, Langhammer A, Stevens PE, et al. Long-term trends in the prevalence of chronic kidney disease and the influence of cardiovascular risk factors in Norway. *Kidney international*. 2016;90(3):665-73.
2. De Nicola L, Minutolo R. Worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction? *Kidney international*. 2016;90(3):482-4.
3. Mendez-Duran A, Ignorosa-Luna MH, Perez-Aguilar G, Rivera-Rodriguez FJ, Gonzalez-Izquierdo JJ, Davila-Torres J. [Current status of alternative therapies renal function at the Instituto Mexicano del Seguro Social]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(5):588-93.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
5. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2018;71(3S1):A7.
6. Blake PG. The complex economics of modality selection. *Perit Dial Int*. 2004;24(6):509-11.
7. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13 Suppl 1:S37-40.
8. Salonen T, Reina T, Oksa H, Sintonen H, Pasternack A. Cost analysis of renal replacement therapies in Finland. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(6):1228-38.
9. Arredondo A, Rangel R, de Icaza E. [Cost-effectiveness of interventions for end-stage renal disease]. *Rev Saude Publica*. 1998;32(6):556-65.
10. Garcia GG, Harden P, Chapman J, World Kidney Day Steering C. The global role of kidney transplantation. *Lancet*. 2012;379(9820):e36-8.
11. Mancilla-Urrea E, Aburto-Morales S, Kasep-Bahena J, Rodriguez-Castellanos F. [Kidney transplant program at the Instituto Nacional de Cardiologia Ignacio Chavez]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2011;63 Suppl 1:14-8.
12. Freitas MC. Kidney transplantation in the US: an analysis of the OPTN/UNOS registry. *Clin Transpl*. 2011:1-16.
13. Amico P. Evolution of graft survival in kidney transplantation: an analysis of the OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl*. 2010:1-15.
14. Marino-Vazquez LA, Sanchez-Ugarte R, Morales-Buenrostro LE. [Kidney transplantation: consecutive one thousand transplants at National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubiran in Mexico City]. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2011;63 Suppl 1:6-13.

15. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney international*. 2007;71(5):442-7.
16. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;49(2):294-300.
17. Sellares 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. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(2):388-99.
18. Chapman JR. What are the key challenges we face in kidney transplantation today? *Transplantation research*. 2013;2(Suppl 1):S1.
19. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(3):527-35.
20. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, Kandaswamy R, Sutherland DE, Payne WD, et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(11):2410-9.
21. Naesens M, Kuypers DR, De Vusser K, Evenepoel P, Claes K, Bammens B, et al. The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study. *Transplantation*. 2014;98(4):427-35.
22. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international*. 2010;77(4):299-311.
23. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(3):378-83.
24. High Risk Renal Transplant Consensus G. Defining high risk in adult kidney transplantation. *Prog Transplant*. 2009;19(3):252-8.
25. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(1):10-7.
26. Cheigh JS, Chami J, Stenzel KH, Riggio RR, Saal S, Mouradian JA, et al. Renal transplantation between HLA identical siblings. Comparison with transplants from HLA semi-identical related donors. *The New England journal of medicine*. 1977;296(18):1030-4.
27. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation*. 2016;100(5):1094-102.
28. Kosmoliaptsis V, Gjorgjimajkoska O, Sharples LD, Chaudhry AN, Chatzizacharias N, Peacock S, et al. Impact of donor mismatches at individual HLA-A, -B, -C, -DR, and -

- DQ loci on the development of HLA-specific antibodies in patients listed for repeat renal transplantation. *Kidney international*. 2014;86(5):1039-48.
29. Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI, Mizutani K, Moreau A, Meurette A, et al. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(9):2804-12.
30. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(5):1157-67.
31. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. 2004;351(26):2715-29.
32. Ponticelli C. Calcineurin-inhibitors in renal transplantation. Too precious to be abandoned. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(9):1307-9.
33. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003961.
34. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaeeli M, Aval SB, Emadzadeh M, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(6):1376-85.
35. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *The New England journal of medicine*. 2007;357(25):2562-75.
36. Lim WH, Eris J, Kanellis J, Pussell B, Wiid Z, Witcombe D, et al. A systematic review of conversion from calcineurin inhibitor to mammalian target of rapamycin inhibitors for maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(9):2106-19.
37. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schonemann C, et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(5):1192-8.
38. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1321-36.
39. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(3):535-46.

40. Larsen CP, Grinyo J, Medina-Pestana J, Vanrenterghem Y, Vincenti F, Breshahan B, et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*. 2010;90(12):1528-35.
41. Wen X, Casey MJ, Santos AH, Hartzema A, Womer KL. Comparison of Utilization and Clinical Outcomes for Belatacept- and Tacrolimus-Based Immunosuppression in Renal Transplant Recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(11):3202-11.
42. Alkatheri AA, Albekairy AM, Jarab A, Bustami R, Khalidi N, Alshaya A, et al. Medication Adherence and Treatment Satisfaction Among Renal Transplant Recipients. *Ann Transplant*. 2016;21:270-8.
43. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(3):518-26.
44. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation*. 2004;78(4):557-65.
45. Matas AJ, Leduc R, Rush D, Cecka JM, Connett J, Fieberg A, et al. Histopathologic clusters differentiate subgroups within the nonspecific diagnoses of CAN or CR: preliminary data from the DeKAF study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(2):315-23.
46. 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. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2018;18(1):180-8.
47. Einecke G, Reeve J, Halloran PF. Hyalinosis Lesions in Renal Transplant Biopsies: Time-Dependent Complexity of Interpretation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017;17(5):1346-57.
48. Ishikawa A, Flechner SM, Goldfarb DA, Myles JL, Modlin CS, Boparai N, et al. Quantitative assessment of the first acute rejection as a predictor of renal transplant outcome. *Transplantation*. 1999;68(9):1318-24.
49. Nair R, Fraer M, Agrawal N, Suneja M. Acute transplant glomerulopathy is associated with antibody-mediated rejection and poor graft outcome. *Transplantation proceedings*. 2010;42(9):3507-12.
50. Wu K, Budde K, Schmidt D, Neumayer HH, Rudolph B. Pathologic characteristics of early or late acute cellular rejection and outcome after kidney transplant. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2014;12(4):314-22.

51. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010;90(1):68-74.
52. Lefaucheur C, Nochy D, Hill GS, Suberbielle-Boissel C, Antoine C, Charron D, et al. Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute rejection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(4):832-41.
53. 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*. 2013;381(9863):313-9.
54. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*. 1983;39(2):499-503.
55. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2019;73(3S1):A7-A8.
56. Johnston O, Zalunardo N, Rose C, Gill JS. Prevention of sepsis during the transition to dialysis may improve the survival of transplant failure patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(4):1331-7.
57. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation*. 2002;73(1):70-4.
58. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JI, Mallat MJ, Borm G, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation*. 2011;91(8):869-74.
59. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2003;3 Suppl 4:114-25.
60. Israni AK, Salkowski N, Gustafson S, Snyder JJ, Friedewald JJ, Formica RN, et al. New national allocation policy for deceased donor kidneys in the United States and possible effect on patient outcomes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2014;25(8):1842-8.
61. Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *J Investig Med*. 2017;65(7):1049-56.
62. Davis S, Gralla J, Klem P, Tong S, Wedermyer G, Freed B, et al. Lower tacrolimus exposure and time in therapeutic range increase the risk of de novo donor-specific antibodies in the first year of kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2018;18(4):907-15.
63. Rodrigo E, Segundo DS, Fernandez-Fresnedo G, Lopez-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation*. 2016;100(11):2479-85.

64. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DRJ. High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016;16(10):2954-63.