



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD**

**CORRELACIÓN ENTRE SOBREVIDA CON MODELO DE RIESGO BIRMINGHAM Y
SOBREVIDA REAL DE INJERTOS RENALES ESTUDIADOS EN HCSAE ENTRE 2000-
2014**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:
DRA. LAURA MESTRE OROZCO**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ**

**CO-DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARCO ANTONIO CARMONA ESCAMILLA**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2021



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.

AGRADECIMIENTOS:

Especial agradecimiento a mis papas, por ser mi apoyo constante e incondicional a lo largo de todos estos años.

A mis hermanas, por ser un gran ejemplo a seguir y demostrarme que los logros son posibles.

A las doctoras Rosa Ma. Vicuña, Irene Rivera, Verónica Bautista y Leticia Llamas, por compartir su conocimiento y guiarme en estos años de formación como especialista, pero sobre todo por su paciencia y consejos, que sin duda me serán indispensables en mi camino a seguir.

A mis compañeros, que más que compañeros de trabajo y estudio, se convirtieron en personas muy importantes para mí. Su amistad y cariño son de las cosas más importantes que me llevo en esta formación.

RESUMEN

Antecedentes: En México existe una gran cantidad de pacientes con enfermedad renal terminal que ocupan un trasplante y pocos órganos que pueden satisfacer esta demanda. Además de esto tenemos una baja sobrevida de dichos injertos en comparación con varios países desarrollados y en vías de desarrollo. Una manera de combatir esto es teniendo un arma diagnóstica que pueda predecir la sobrevida de los injertos para poder darles el tratamiento y seguimiento adecuado.

Objetivos: Analizar si existe una correlación entre el índice de sobrevida del injerto renal evaluado con el modelo de riesgo de Birmingham y la sobrevida real del injerto en casos estudiados en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX en los años 2000-2014

Material y métodos: El estudio es descriptivo, retrospectivo y transversal. Se estudió un periodo de 14 años (enero 2008 a diciembre 2019) en el HCSAE Pemex. Los datos necesarios para el modelo de Birmingham se obtuvieron del expediente clínico y del archivo de laminillas. Se realizó una base de datos para los injertos estudiados. Los datos recabados se colocaron en la calculadora del Modelo Birmingham de la Clínica Mayo, con esto se obtuvo la predicción de pérdida del injerto renal a 5 años.

Recursos: Expediente clínico electrónico y laminillas de biopsias de injerto renal del servicio de Anatomía Patológica. Residente de tercer año de Anatomía Patológica y tutor de tesis.

Resultados: Se analizaron las biopsias de 92 pacientes. En total 41.3% (38) de los pacientes tuvieron disfunción del injerto a los 5 años de la toma de la biopsia, 58.69% (54) no tuvieron disfunción. 53.9% (54) fueron de sexo masculino y 41.3% (38) de sexo femenino. El paciente más joven fue de 13 años y el mayor de 87 años. Hubo 8 fallecimientos de los casos estudiados. se calculó el coeficiente de correlación biserial obteniendo una correlación positiva entre la disfunción de injerto calculada y la disfunción de injerto real la cual fue estadísticamente significativa ($r_{pb} = 0.947$, $n = 92$, $p = .023$).

Conclusiones: Los resultados obtenidos indican que existe una correlación entre la sobrevida dada por el modelo de riesgo Birmingham y la sobrevida real de injertos renales estudiados. Por lo cual el modelo se puede utilizar de manera rutinaria en la evaluación de biopsias de injertos renales en esta institución de esta manera se podrá conocer a los pacientes de alto riesgo para así llevar un mejor manejo y evitar la pérdida de injertos innecesarios.

INDICE

I.	TÍTULO.....	1
II.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	1
III.	MARCO TEÓRICO	1
IV.	MARCO DE REFERENCIA.....	6
V.	JUSTIFICACION.....	7
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
VII.	HIPOTESIS	7
VIII.	OBJETIVOS.....	7
IX.	TIPO DE ESTUDIO.....	8
X.	DISEÑO.....	8
XI.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
XII.	RECURSOS.....	12
XIII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	13
XIV.	RESULTADOS.....	14
XV.	DISCUSION.....	22
XVI.	CONCLUSION.....	24
XVII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24

I. TÍTULO

CORRELACION ENTRE SOBREVIDA CON MODELO DE RIESGO BIRMINGHAM Y SOBREVIDA REAL EN DE INJERTOS RENALES ESTUDIADOS EN HCSAE ENTRE 2000-2014

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En México existe una gran cantidad de pacientes con enfermedad renal terminal que ocupan un trasplante y pocos órganos que pueden satisfacer esta demanda. Además de esto tenemos una baja sobrevida de dichos injertos en comparación con varios países desarrollados y en vías de desarrollo (1). Una manera de combatir esto es teniendo un arma diagnóstica que pueda predecir la sobrevida de los injertos para poder darles el tratamiento y seguimiento adecuado. En la clínica Mayo se diseñó un modelo de riesgo en el 2017 que junta datos clínicos e histopatológicos para brindar una predicción de sobrevida lo más certera posible llamado Birmingham (2). En este estudio se propone poner a prueba el modelo Birmingham de manera retrospectiva en pacientes cuyos injertos han sido estudiados en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad entre los años 2000-2014 y buscar una correlación entre la sobrevida predicha con la sobrevida real del injerto. De ser así el modelo Birmingham se puede agregar al estudio que le brindamos a los pacientes con injertos renales para darles un mejor seguimiento y tratamiento oportuno.

III. MARCO TEÓRICO

Desde 1960 se han trasplantado aproximadamente más de 43,000 riñones en México. En el año 2018 se realizaron 3,048 trasplantes renales, cifra que ha aumentado ya que en el año 2000 se realizaron únicamente 1,230. Aun habiendo aumentado el número de trasplantes continúan habiendo muchos pacientes en lista de espera siendo la cifra de 15,072 pacientes (3).

De los trasplantes realizados 2,133 riñones fueron de donadores vivos y 983 de donadores fallecidos. El 53% de los trasplantes en nuestro país se realizan por Seguridad Social, 26% por el sector público y 21% por el sector privado. En el año 2018 las primeras 4 instituciones con mayor número de trasplante fueron las siguientes: Unidad

Médica de Alta Especialidad No. 14 Centro Médico Nacional “Adolfo Ruiz Cortines” Veracruz con 43 trasplantes, U.M.A.E Hospitales de Especialidades del Centro Médico Nacional con 43 trasplantes, U.M.A.E. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente Lic. Ignacio García Téllez con 40 trasplantes, U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza con 32 trasplantes y U.M.A.E. Hospital de Especialidades No.71 Coahuila con 31 trasplantes. Los trasplantes de donadores fallecidos son realizados en un 50% por Seguridad Social, 39% por sector público y 11% por sector privado. Las instituciones que más realizan trasplantes de riñón de donador fallecido son: Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío con 24 trasplantes, U.M.A.E. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional con 22 trasplantes, Hospital de Especialidades No.1 del Centro Médico Nacional del Bajío con 18 trasplantes, U.M.A.E. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente Lic. Ignacio García Téllez con 13 trasplantes y Hospital Central “ Dr. Ignacio Morones Prieto” con 12 trasplante. Los trasplantes renales de donador vivo son realizados en un 55% por Seguridad Social 25% por sector público y 20% por sector privado. Las instituciones que más realizaron trasplantes de donadores vivos en 2018 son: U.M.A.E. No.14 Centro Médico Nacional “Adolfo Ruiz Cortinez” de Veracruz con 33 trasplantes, U.M.A.E. Hospital de Especialidades No. 71 Coahuila con 29 trasplantes, U.M.A.E. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente Lic. Ignacio García Téllez con 27 trasplantes, U.M.A.E. Hospital de Especialidades C.M.N. General de Div “Manuel Ávila Camacho” con 22 trasplantes y U.M.A.E. Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza con 22 trasplantes.

No existe un consenso de la sobrevida del injerto en México ya que hay mucha variabilidad entre las cifras de cada institución. En el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz la sobrevida de injertos renales es de 94.7, 85.2 y 77.9% a 1, 5 y 10 años respectivamente (3). La Fundación Clínica Médica Sur concluyo que la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica que lleva al requerimiento de un trasplante renal es diabetes mellitus reportándose además un 11% de rechazo al injerto agudo (4). El Hospital de Nutrición Zubirán evaluó los casos de pacientes trasplantados del año 1967-2011 que fueron 1000 casos encontrando una supervivencia del injerto renal a uno, tres, cinco, diez, 15 y 20 años de 94.9, 89.6, 86.8, 76.9, 66.1 y 62.2% (5). En el Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI se analizaron un total de 1,544 con una sobrevida del injerto renal a uno, cinco, diez, 15 y 20 años de 93.0, 86.2, 76.2, 63.7 y 50.9%, respectivamente (6). En nuestro hospital los últimos porcentajes de

sobrevida reportados al CENATRA son de 91.3% a 1 año, 65.3% a 5 años y 56% a 10 años.

Si comparamos el número de trasplantes renales anuales de México, así como la sobrevida con los de otros países encontramos una gran diferencia. A nivel mundial en el año 2005 se trasplantaron 66,000 riñones. Los países con más trasplantes renales realizados son los de Europa Occidental, EE.UU y Australia (7). La Fundación Clínica Shaio en Colombia realizó un estudio de 29 años donde se encontró una supervivencia global de los pacientes del 90,7%, y la del injerto, del 90,4% a cinco años (8). La Unión Europea determinó que en el 2012 había 59,219 pacientes en espera de un trasplante renal y que diario se realizan aproximadamente 83 trasplantes renales. Las causas de insuficiencia renal en pacientes europeos fueron: diabetes (52.7%), hipertensión arterial (34.4%), glomerulopatías crónicas (7.2%), riñones poliquísticos (2.1%) y congénitos (1.6%) (9). En España se realizó un estudio el cual incluyó a 31.712 pacientes de 127 hospitales generales. El promedio de edad fue 60 años. Las causas de IRC fueron diabetes mellitus 48,5%, hipertensión arterial 19%, glomerulopatías crónicas 12,7% (10). En el año 2016 en EE.UU se realizaron 20,161 quedando 81,418 pacientes en lista de espera para un trasplante renal. Los recipientes de trasplante tienen una sobrevida de 94% a 5 años (11). A nivel mundial Taiwan, Japón, México, EE.UU y Bélgica son los países con mayor prevalencia de enfermedad renal crónica en estadio terminal (12).

Se ha mejorado a nivel mundial la sobrevida de injertos renales pero la razón de esto no está clara. En el estudio de Harihana S et al (13) se concluyó que la creatinina a un año del trasplante renal era adecuada para predecir la sobrevida del injerto a largo plazo y que la prolongación de esta sobrevida se debe a los mayores cuidados dados a pacientes cuya sobrevida calculada era corta. En el estudio de He X et al (14) se comparó el uso de la tasa de filtrado glomerular contra la tasa de filtrado glomerular estimada para la predicción de disfunción de injerto. Se encontró que hay asociación estadística con la tasa de filtrado glomerular estimada pero que la utilidad clínica es baja y que su uso es similar al de la tasa de filtrado glomerular. Ninguno de los dos se recomendó como variable única para la predicción de la sobrevida. Kaplan B et al (14) realizaron un estudio similar al de Harihana S de manera retrospectiva para el valor predictivo de creatinina sérica de pérdida de injerto. Los resultados refutaron los resultados de Harihana encontrando que su uso como valor predictivo único es limitado. Shabir S et al (15) estudiaron modelos completos en lugar de variables únicas y encontraron que utilizaron múltiples variables en conjunto tenía un mayor valor predictivo que variables únicas. Sugieren utilizar estos modelos

expandidos en mayores poblaciones y en diferentes etnicidades para valorar su confiabilidad (16). La mayoría de los estudios que investigan el daño a injertos renales no prestan atención a los cambios histológicos que estos presentan. El estudio de Stegall et al (17) es de los pocos que investiga y cuantifica la prevalencia y progresión de cambios histológicos en injertos renales. Se encontró que los cambios histológicos crónicos eran leves y muy similares entre donadores vivos y cadavéricos. Los cambios que más se presentaron fueron fibrosis de leve a moderada y hialinosis arteriolar severa. En el estudio de Bentall A et al (18) se buscaron estos cambios histológicos y se trató de encontrar una correlación con el desenlace clínico. Se encontró que aquellos injertos que tenían pruebas cruzadas positivas tenían mayor inflamación intersticial lo cual explicaría su mayor pérdida y disfunción a 5 años. Hay ocasiones cuando se da el fallecimiento de un paciente trasplantado aun con función renal. En el estudio de Lorenz EC et al (19) se trató de establecer una relación entre la muerte con función renal y la tasa de filtrado glomerular estimada y la histología. Se estableció que la disfunción de injerto es independiente de la muerte con función renal y la mayoría de estos pacientes tienen injertos bien preservados en cuanto a función e histológicamente previo a su fallecimiento. Esto pudo haber quedado claro pero las causas de pérdida de injertos renales no están claras. En un estudio de El-Zoghby et al (20) se trató de establecer causas concretas. Ellos encontraron que la mayoría de las pérdidas se dieron por glomerulopatías, así como por causas autoinmunes. Los rechazos mixtos de injertos renales son raros y no viene una categoría como tal en la clasificación de Banff (21) para ellos entonces su manejo tampoco es claro. En el estudio de Willcombe B et al (22), se encontró que este tipo de rechazo tiene peor pronóstico que si fuera de origen celular o humoral puro. Por esta razón los investigadores sugieren investigar la presencia de autoanticuerpos aun cuando haya cambios morfológicos sean correspondientes con rechazo celular para optimizar el manejo de los pacientes. También se sugiere tratar a estos casos de disfunción mixta con inmunoterapia más agresiva. Es más común que la disfunción de injerto sea ocasionada por rechazo humoral ya que estos causan lesiones de microcirculación (23). Pocos estudios se proponen analizar la estabilidad funcional de injertos renales para observar el declive de función progresivo como Park WD et al (24). Los injertos estudiados tenían buena función a 1 año del trasplante con pendiente positiva entre los años 1 y 5. Sin embargo se encontraron varios injertos con buena función en el primer año, pero con pendiente negativa hacia los 5 años lo cual sugiere pérdida del injerto progresiva, 41% de estos casos llego a la disfunción del injerto total. El manejo postrasplante es variado. Hay algunas terapias nuevas que siguen en estudio. Por ejemplo, el rituximab, un agente que ocasiona depleción de linfocitos B que normalmente es usado para neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes está

siendo estudiado como tratamiento inmunomodulador (25) en el trasplante renal pero siguen en etapas muy tempranas. Un objetivo terapéutico importante es prevenir fibrosis intersticial causado principalmente por inhibidores de calcineurina. Se ha estudiado a profundidad el medicamento everolimus (26) el cual parece tener un efecto anti fibrótico cuando se utiliza con dosis bajas de tacrolimus siendo una posibilidad terapéutica viable. Las guías americanas de cuidados intensivos (27) sugieren los siguientes pasos para un manejo adecuado. Se tiene que identificar infecciones bacterianas y debes ser tratadas rápidamente, la pielonefritis en el injerto es la causa más frecuente de sepsis en pacientes trasplantados por lo cual se tiene que considerar en todos los pacientes. La segunda causa más común es la neumonía. También se debe considerar infecciones virales y fúngicas en especial por citomegalovirus, de preferencia se debería dar profilaxis para esta entidad. Otras entidades para considerar son virus de Epstein Barr que eleva el riesgo de infecciones oportunistas y desordenes linfoproliferativos. El agente fúngico más común es *Pneumocystis pneumonia* por lo cual se debe dar profilaxis con cotrimoxazol a altas dosis. El tratamiento con inmunosupresores (28) toma en cuenta varios factores como función basal y riesgos inmunológicos. Se puede discontinuar su uso por toxicidad como neutropenia, neumonitis asociado a sirolimus, síndrome de encefalopatía posterior reversible y microangiopatía trombótica. En situaciones extremas se puede utilizar únicamente esteroides. Se considera que la fistula arteriovenosa es el mejor acceso vascular para hemodiálisis crónico. Puede ser un reto conseguir acceso postrasplante por trombosis venosa. Se debe tener mucho cuidado con las secuelas de enfermedad renal crónica como la afectación cardiovascular ya que es el responsable de 40-50% de las muertes en el primer año postrasplante. La mayoría de los pacientes tendrán hiperparatiroidismo al momento de diálisis el cual persiste aun con el trasplante. Los receptores de trasplantes renales son susceptibles a todas las causas de daño renal agudo. Se debe mantener en cuenta que los pacientes trasplantados tienen una reserva renal limitada. Las guías mencionan que las recomendaciones todavía ocupan más investigación y evidencias, hace falta muchos estudios en este campo para llegar a conclusiones más respaldadas.

La definición de función de injerto renal estable es de una variabilidad de creatinina serológica que no exceda el 15% de la toma basal. El rechazo TCMR subclínico se define como función de injerto estable junto con inflamación intersticial >25% y tubulitis moderada (t2) o inflamación intersticial >25% con tubulitis severa (t3). El rechazo subclínico ABMR se define como función de injerto estable junto con capilaritis y/o glomerulitis con anticuerpos serológicos sin depósito de C4d en capilares periglomerulares (29). El reconocimiento de

disfunción subclínica es importante para el pronóstico a largo plazo. En el estudio de Loupy et al se comprobó esto al encontrar que pacientes con rechazo mediado por anticuerpos subclínico tenían una sobrevida de 56% a 8 años, aunque este no fue el caso en pacientes con rechazo mediado por células T subclínico que fue de un 88% a 5 años (30). Por esta razón es importante protocolizar todos los injertos renales y realizar una biopsia de control a un año post trasplante aun estando asintomático el paciente. De esta forma se pueden detectar los casos de rechazo subclínico para un tratamiento adecuado y evitar la pérdida de estos injertos.

IV. MARCO DE REFERENCIA.

Se han evaluado varios índices que tratan predecir la sobrevida del injerto renal en México (31) de manera retrospectiva pero no se han incluido pacientes en los cuales no hubo disfunción del injerto en los años estudiados por lo cual no se pudo valorar la posibilidad de falsos positivos además de que estos índices no incluyen datos histopatológicos (32). El modelo de riesgo de Birmingham fue creado en la clínica Mayo para predecir la sobrevida sin embargo solo contaba con datos clínicos para llegar a esta predicción. En el estudio Levey AS et al (33) se tenía como objetivo crear una ecuación para predecir la tasa de filtrado glomerular a partir de la concentración de creatinina serológica. La ecuación que crearon era más precisa a la hora de estimar la tasa de filtrado glomerular que los métodos convencionales. Se integro esta ecuación al modelo de riesgo de Birmingham. En el 2016 decidieron agregar datos histopatológicos lo cual mejoro la sensibilidad y especificidad del modelo. Se modifico el modelo original ya que se consideró que el saber la sobrevida del injerto renal era de suma importancia para su tratamiento óptimo (34). Se concluyo que utilizar únicamente la tasa de filtrado glomerular no es suficiente para predecir la sobrevida de cada injerto de manera individual. Se agrego la razón creatinina: albúmina en orina ya que varios estudios (35) han comprobado su utilidad como valor predictivo de disfunción de injerto. Se evaluaron pacientes que recibieron trasplantes entre el año 1999-2008 encontrando que se trasplantaron 1584 riñones. 99% de estos pacientes contaron con los datos necesarios para el modelo de riesgo. Se encontró que tuvieron una supervivencia a 5 años del injerto de 86%. El modelo de Birmingham original tenía una estadística c de 0.78, al agregar los datos histopatológicos este se elevó a 0.90 (36). En el estudio además de tratar de agregar datos histopatológicos también intentaron agregar la búsqueda de anticuerpos serológicos (37), pero se encontró una elevación mínima en la confiabilidad del modelo como para justificar el uso de ellos (38). Se utilizaron varios modelos estadísticos para la evaluación del modelo una de ellas

siendo el examen de Hosmer- Lemeshow (39,40) pero tras una revisión de la literatura se decidió que era inexacta por lo cual se recurrió al programa Stata 16 para el análisis estadístico (41). En este programa se utilizó la curva de ROC la cual se encontró que es la mejor para analizar el valor predictivo de modelos de riesgo (42). Mas del 90% de los casos fueron correctamente clasificados (43,44) con su sobrevida real a 5 años, los casos erróneamente clasificados con una sobrevida del injerto mayor a la real fueron casos donde los pacientes fallecían antes de los 5 años por alguna causa no renal. El modelo solo ha sido replicado en Mayo Clínica Rochester en el 2017.

V. JUSTIFICACIÓN.

Los datos estadísticos de nuestro país muestran la importante prevalencia de enfermedad renal crónica en estadio terminal, así como el número elevado de trasplantes realizados y el número aún más elevado de pacientes que continúan en espera para un trasplante. Es una forma de tratamiento necesaria en nuestro país, pero desafortunadamente no contamos con un número adecuado de órganos para satisfacer esta demanda. Por esta razón es necesario vigilar de la manera más estrecha a estos pacientes trasplantados para asegurar una sobrevida de injerto lo más larga posible para así aprovechar este recurso escaso. Ocupamos un arma diagnóstica que nos permita predecir la sobrevida de estos injertos de manera individual que sea económicamente accesible y fácil de aplicar para poder identificar los casos de alto riesgo y así dar tratamiento oportuno. El modelo de riesgo de Birmingham cumple estas expectativas y no ha sido aplicado en pacientes en México por lo cual los autores consideran que es de gran interés estudiar su aplicabilidad en los pacientes de HCSAE para así tener otra herramienta para el adecuado mantenimiento del injerto renal.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una correlación de sobrevida del injerto renal del modelo de riesgo de Birmingham con la sobrevida real del mismo?

VII. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: No existe una correlación entre sobrevida con modelo de riesgo Birmingham y sobrevida real de injertos renales estudiados en HCSAE entre 2000-2014

Hipótesis alterna: existe una correlación entre sobrevida con modelo de riesgo Birmingham y sobrevida real de injertos renales estudiados en HCSAE entre 2000-2014

VIII. OBJETIVOS

Objetivo General: Analizar si existe una correlación entre el índice de sobrevida del injerto renal evaluado con el modelo de riesgo de Birmingham y la sobrevida real del injerto en casos estudiados en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX en los años 2000-2014

Objetivos Específicos:

- Recolectar datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos de cada paciente con trasplante renal en los años estudiados
- Calcular la sobrevida esperada del injerto renal con el modelo de riesgo Birmingham
- Valorar si existe una correlación entre la sobrevida esperada y la sobrevida observada a 5 años de la toma de la biopsia

IX. TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo.

X. DISEÑO

Observacional analítico, retrospectivo y transversal.

a. Universo

Expedientes de paciente del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX

b. Población de estudio

Se busco en el sistema del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX a pacientes cuyos injertos renales han sido estudiados en los años 2000-2014.

c. Tamaño de la muestra

El cálculo de la muestra se hará con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

N representa el tamaño del universo, en este caso es 114

k representa el nivel de confianza, en este caso es 2

e representa el error muestral, en este caso es 5%

p representa el número de individuos del estudio que poseen las características de estudio, en este caso es 0.5

q representa el número de individuos del estudio que no poseen las características de estudio, en este caso es 0.5

Con todo esto obtenemos una muestra de 89.

d. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Contar con biopsia de injerto renal estudiada en HCSAE
- Contar con los siguientes laboratorios: Creatinina en orina, Albumina en orina, albumina en sangre, creatinina en sangre
- Que el expediente refiera: tipo de trasplante (donador vivo o fallecido), edad de receptor, si hubo disfunción de injerto, tiempo de función del injerto posterior a la toma de biopsia, si paciente ha fallecido

Criterios de exclusión.

- Pacientes que no cuenten con los datos mencionados previamente
- Pacientes cuyo desenlace a 5 años de la biopsia renal se desconoce
- Pacientes que no hayan sido estudiados entre 2000-2014

Criterios de eliminación

- No aplica por ser un estudio de tipo transversal retrospectivo

Definición operativa de Variables

Variables Principales		
Variable	Definición	Escala
Disfunción a 5 años Calculada	Probabilidad de disfunción de injerto a 5 años de la	Intervalo: Porcentaje

	toma de biopsia calculada con modelo de riesgo Birmingham	
Disfunción a 5 años real	Presencia de disfunción del injerto renal a 5 años de la toma de biopsia	Nominal: Si o No

Variables Generales		
Variable	Definición	Escala
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Intervalo: años
Sexo	Condición orgánica, masculino o femenino	Nominal: Femenino o Masculino
Tipo de trasplante	Estado vivo o fallecido del donador al momento de donar	Nominal: Vivo o Fallecido
Fallecimiento	Muerte en el transcurso de 5 años postrasplante	Nominal: Si o No
Albúmina en orina	Cantidad de albúmina detectada en orina	Intervalo: mg/dl
Albúmina en sangre	Cantidad de albúmina en sangre	Intervalo: g/L
Creatinina en orina	Cantidad de creatinina en orina	Intervalo: mg/dl
Creatinina en sangre	Cantidad de creatinina en sangre	Intervalo: mg/dl
Cociente de albúmina y creatinina	Cociente obtenido dividiendo albúmina en orina entre creatinina en orina	Intervalo: mg/mmol
Tasa de filtración glomerular estimada	Cálculo de función renal utilizando edad, creatinina y sexo del receptor	Intervalo: ml/min
Presencia de rechazo agudo	Presencia de datos que evidencien rechazo agudo según los Criterios de Banff	Nominal: Si o No

Edad de receptor	Edad de receptor al ser trasplantado	Intervalo: años
Banff g	Grado de glomerulitis definido como ocupación de mínimo una luz capilar glomerular por infiltrado inflamatorio o hiperplasia endotelial	Ordinal: 0,1,2, o 3
Banff ci	Grado de fibrosis intersticial calculado con porcentaje de biopsia afectada	Ordinal: 0,1,2, o 3

XI. MATERIAL Y MÉTODOS

El universo está constituido por todos los expedientes de pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.

Descripción de procedimientos.

En el sistema de Patología se buscarán estudios que tengan como topografía riñón y como morfología trasplante o rechazo. De los estudios recabados se van a retirar todos aquellos que no fueron estudiados entre 2000-2014. De los estudios restantes se van a recabar los datos de cada uno de los expedientes: creatinina en orina, albumina en orina, albumina en sangre, creatinina en sangre, tipo de trasplante (donador vivo o fallecido), edad de receptor, si hubo disfunción de injerto, tiempo de función del injerto posterior a la toma de biopsia, si el paciente ha fallecido. Los expedientes que no tengan esta información también serán eliminados del estudio. De la muestra que quede, se calculara la tasa de filtrado glomerular, así como la razón de albumina y creatinina en orina de cada paciente al momento de la toma de la biopsia o con un lapso máximo de 2 semanas. Se revisarán las laminillas de biopsia de injerto renal de cada caso buscando la presencia y grado de fibrosis intersticial, así como glomerulitis y su grado. Estas se les dará un grado acorde a los criterios de la Clasificación de Banff 2017 [Tabla 1 y 2]. Los datos recabados se colocarán en la calculadora del Modelo Birmingham de la Clínica Mayo, con esto se obtendrá la predicción de pérdida del injerto renal a 5 años. Se realizará una comparación de la predicción con el desenlace real para ver si existe una correlación.

Los resultados se evaluarán utilizando estadística descriptiva, para la distribución no paramétrica: medianas e intervalos mínimos-máximos, frecuencias absolutas y relativas, representándolos en tablas. Además, se utilizará coeficiente de correlación de punto biserial para el análisis principal de correlación.

Los análisis se realizarán con el paquete estadístico SPSS 26.

Se utilizarán graficas de barras para datos epidemiológicos y lineales para ejemplificar la correlación de la sobrevida calculada y la sobrevida real.

Tabla1. Grados de glomerulitis por Clasificación de Banff 2017

Grado de Glomerulitis	Definición
<i>g0</i>	Sin glomerulitis
<i>g1</i>	Glomerulitis global o segmentaria en < 25% de los glomérulos
<i>g2</i>	Glomerulitis global o segmentaria en 25-75% de los glomérulos
<i>g3</i>	Glomerulitis global o segmentaria en >75% de los glomérulos

Tabla 2. Grados de fibrosis intersticial por Clasificación de Banff 2017

Grado de Fibrosis Intersticial	Definición
<i>ci0</i>	Fibrosis intersticial en $\leq 5\%$ de la biopsia
<i>ci1</i>	Fibrosis intersticial en 6-25% de la biopsia
<i>ci2</i>	Fibrosis intersticial en 25-50% de la biopsia
<i>ci3</i>	Fibrosis intersticial en 50% de la biopsia

XII. RECURSOS

Recursos humanos

Residente responsable: Dra. Laura Mestre Orozco

Actividad: diseño del estudio, desarrollo de protocolo de investigación, Recopilación de expedientes, así como datos clínicos necesarios para el modelo Birmingham,

revisión de biopsias de injertos renales para datos histológicos necesarios en modelo Birmingham, análisis estadístico. interpretación de resultados, redacción del manuscrito.

Tutor: Dra. Rosa María Vicuña González

Actividad: asesoría en el desarrollo del estudio, autorización del protocolo de investigación, manejo de la información y revisión del manuscrito.

Co-Director: Dr. Marco Antonio Carmona Escamilla

Recursos Materiales.

No se requiere de presupuesto ni adquisición de recursos materiales

XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Cada caso de estudio de biopsia de injerto renal se encuentra registrado en las libretas de estudios quirúrgicos con la codificación asignada por el servicio de Anatomía Patológica, con el año de registro y número de estudio (ej. Q2015-2369), para este estudio a cada caso seleccionado se le asignará un número consecutivo. Únicamente se utilizará la ficha del paciente para la búsqueda de su expediente clínico y recolección de datos. No se reportará dicho número de estudio, ficha, nombre o cualquier otro dato que podría poner en riesgo el anonimato del paciente o sus familiares. Toda la información requerida para el estudio será obtenida de manera retrospectiva de tal manera que no supone un riesgo para los pacientes. El estudio se realizará únicamente con fines de investigación, sin fines de lucro. Todos los datos e información obtenida tanto del expediente clínico como del reporte de la biopsia de injerto renal serán confidenciales; las personas que tendrán acceso a dicha información únicamente será el investigador principal y tutor (Dra. Laura Mestre Orozco, Dra. Rosa María Vicuña González). La base de datos, al finalizar el estudio ser resguardada por el tutor de tesis (Dra. Rosa María Vicuña González) para el uso en estudios posteriores por un periodo de 10 años.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

XIV. RESULTADOS

En el periodo de estudio comprendido entre 2000-2014, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX se registraron 114 biopsias de primera vez de injertos renales, 14 de las cuales no contaban con los datos necesarios para su ingreso al modelo de Birmingham y 8 de los cuales no se tiene información del desenlace de su injerto por lo cual fueron excluidos. Se analizaron las biopsias de los 92 pacientes restantes. En total 41.3% (38) de los pacientes tuvieron disfunción del injerto a los 5 años de la toma de la biopsia, 58.69% (54) no tuvieron disfunción.

GRAFICO 1. DISFUNCIÓN DE INJERTO RENAL 5 AÑOS POST-BIOPSIA



El 75% (69) de los pacientes recibieron injertos de donadores vivos relacionados y el 25% de donadores cadavéricos.

GRAFICO 2. ORIGEN DE INJERTO EN PACIENTES TRASPLANTADOS



De estos 92 pacientes 58.9% (54) son de sexo masculino, 55% (30) de estos pacientes no tuvieron disfunción a los 5 años de la toma de biopsia, 44.4% (24) de ellos si tuvieron disfunción en ese intervalo de tiempo y 14.8% (8) de ellos fallecieron. El paciente más joven trasplantado masculino fue de 13 años y el mayor fue de 87 años. En pacientes masculinos 75.9% (41) de los trasplantes fueron de donadores vivos relacionados y 24% (13) fueron de donadores cadavéricos.

GRAFICO 3. DISFUNCIÓN DE INJERTO EN PACIENTES MASCULINOS

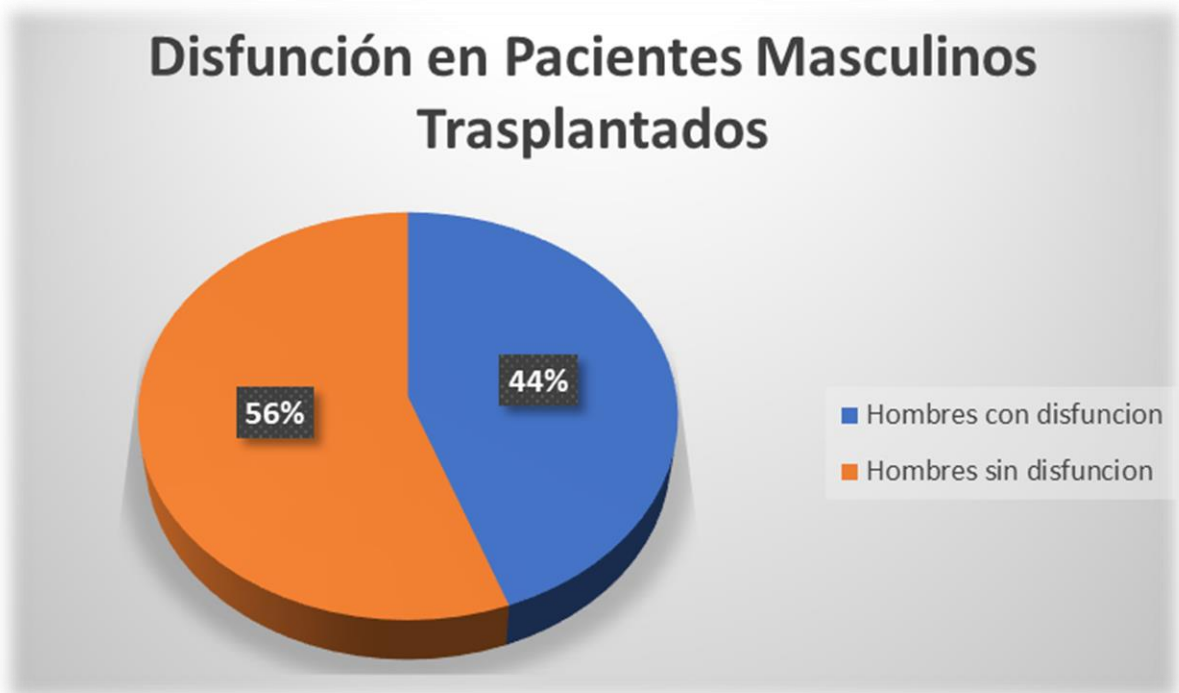
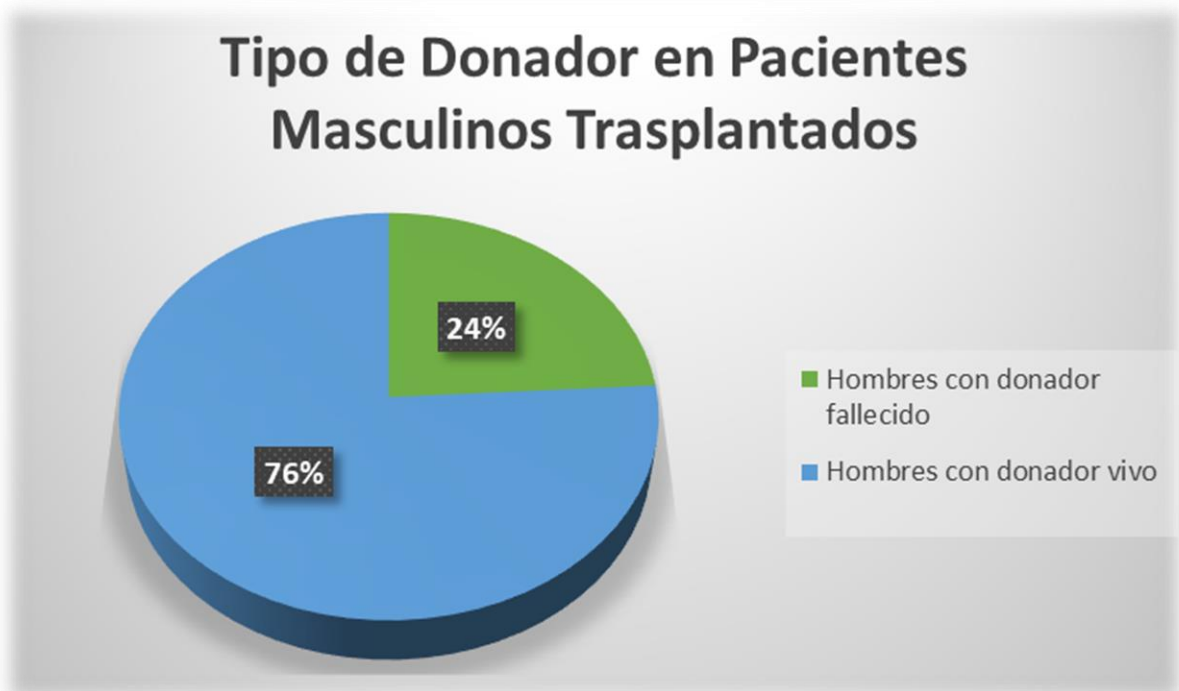


GRAFICO 4. TIPO DE DONADOR EN PACIENTES MASCULINOS



De los pacientes restantes 41.3% (38) son mujeres, 63.15% (24) de ellas no tuvieron disfunción a los 5 años de la toma de la biopsia, 36.8% (14) si tuvieron disfunción en este intervalo y no hubo ningún fallecimiento. La paciente más joven fue de 16 años y la mayor

de 71 años. El 73.6% (28) de los injertos fueron de donadores vivos relacionados y 26.3% (10) de ellos fueron de donadores fallecidos.

GRAFICO 5. DISFUNCIÓN DE INJERTO EN PACIENTES FEMENINOS

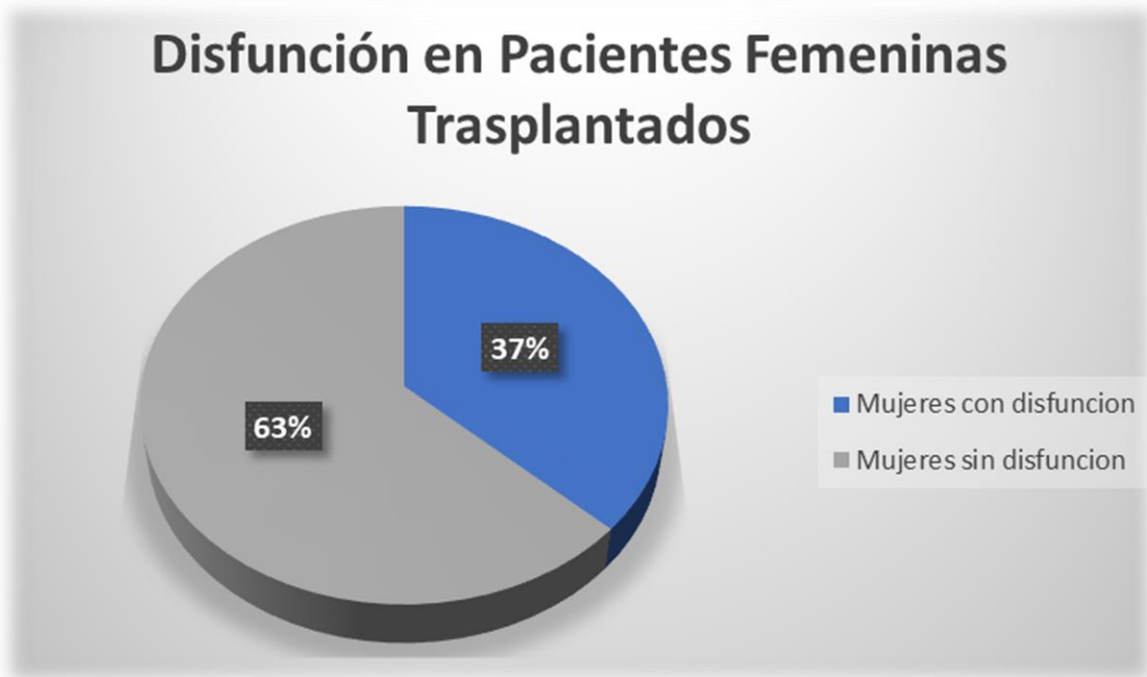
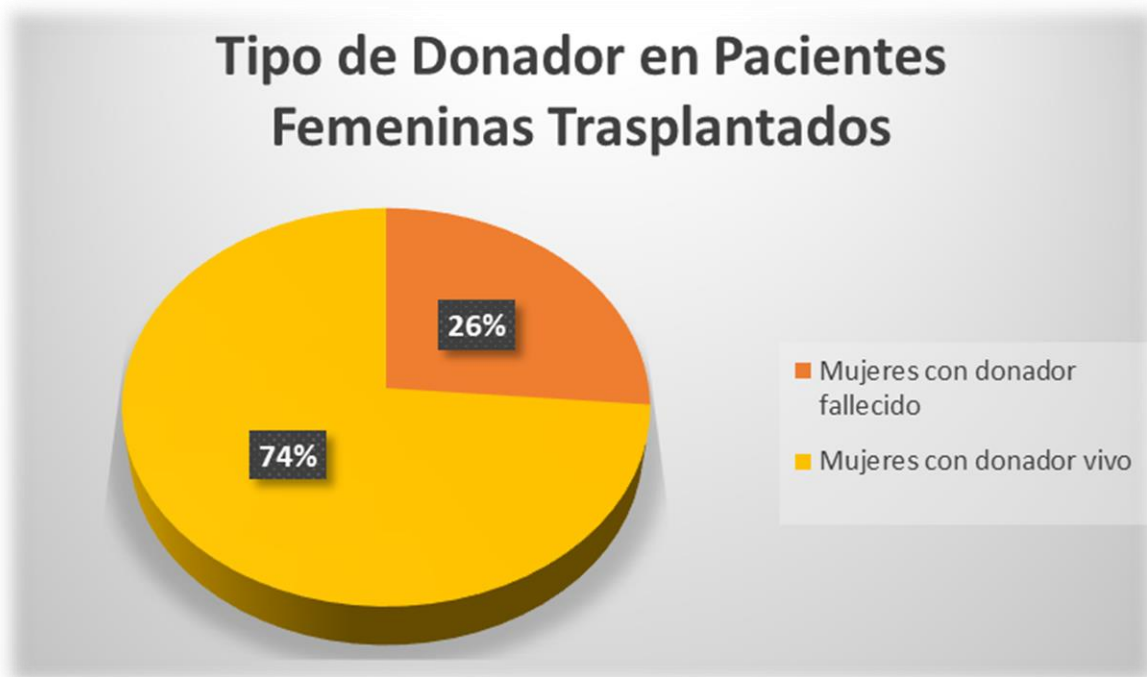


GRAFICO 6. TIPO DE DONADOR EN PACIENTES FEMENINOS



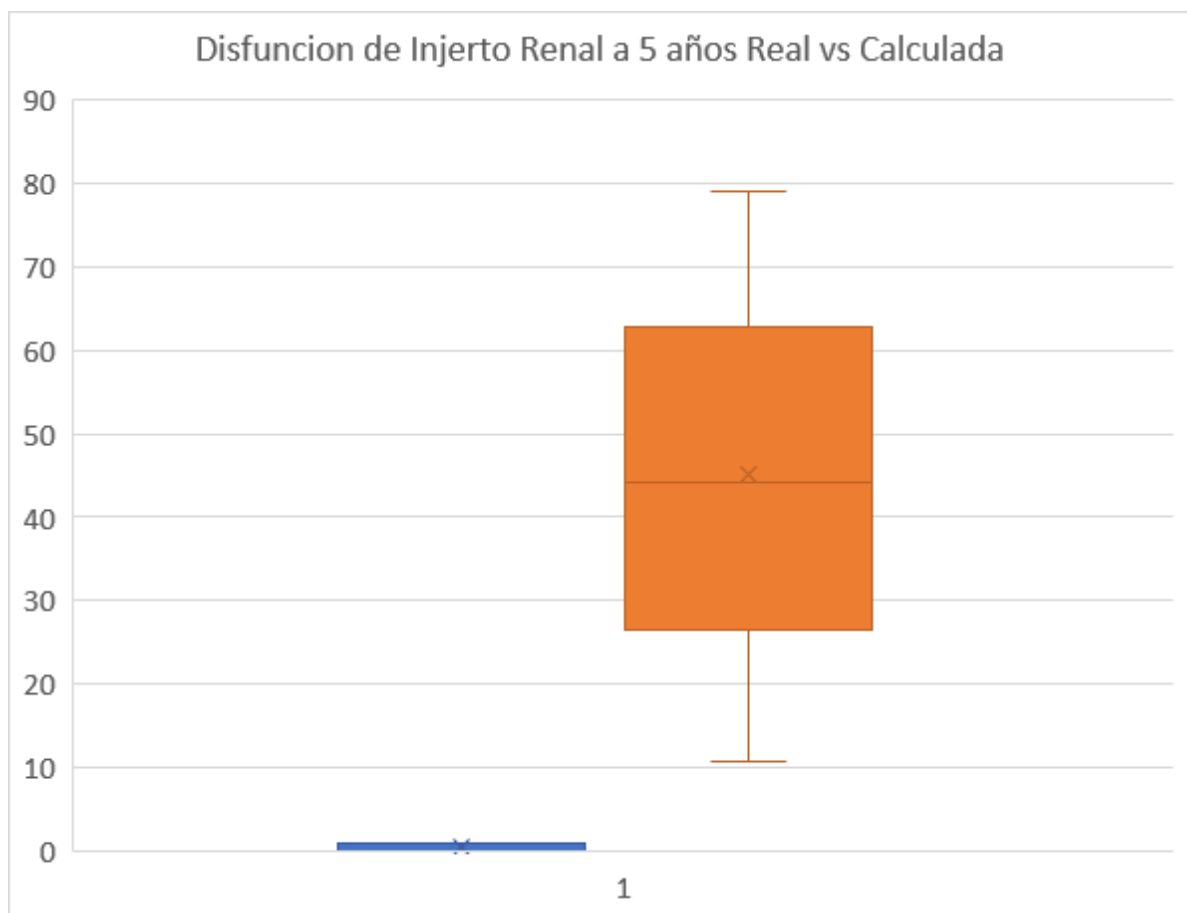
Se ingresaron los datos clínicos e histopatológicos correspondientes al modelo de Birmingham obteniendo por cada caso un porcentaje del 0-100. Entre mayor sea el número, mayor posibilidad de que exista una disfunción del injerto en un lapso de 5 años. Se dio

como punto de corte 50, si el modelo da un número menor a 50 el paciente no debería tener disfunción en un lapso de 5 años, si es mayor a 50 el paciente si debiese presentar una disfunción.

Para el análisis estadístico principal se calculó un coeficiente de correlación biserial ya que el fin es conocer la correlación entre dos variables una de las cuales está en una escala de intervalos (Disfunción de Injerto Calculada) y una variable dicotómica (Si o No hubo disfunción del injerto). Para la variable dicotómica se expresó No con 0 y Si con 1.

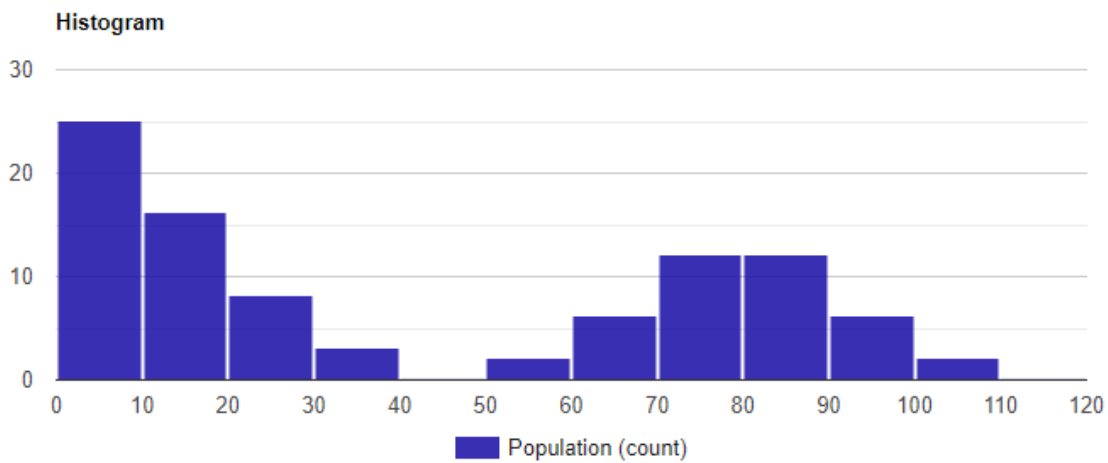
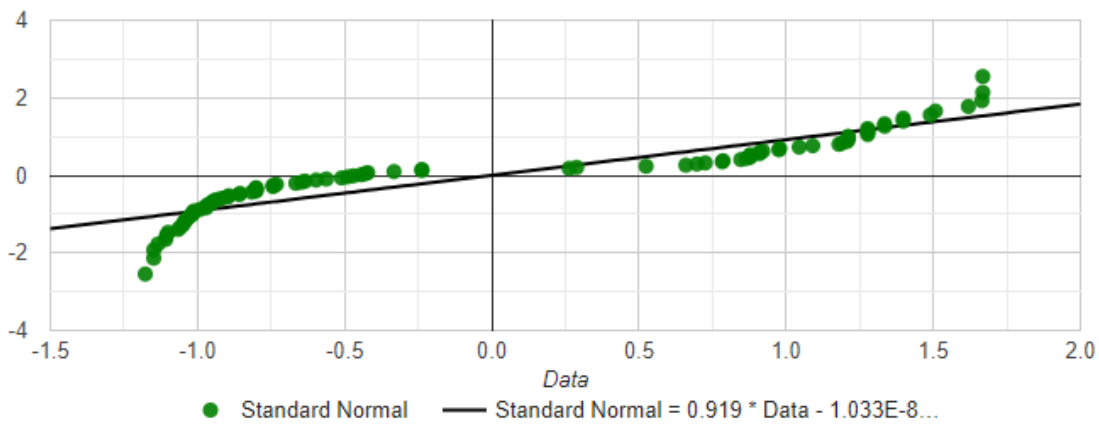
Se realizo una gráfica de caja y bigotes para corroborar que no existan datos atípicos.

GRAFICA 7. DISTRIBUCIÓN DE DATOS EN CAJA DE BIGOTES



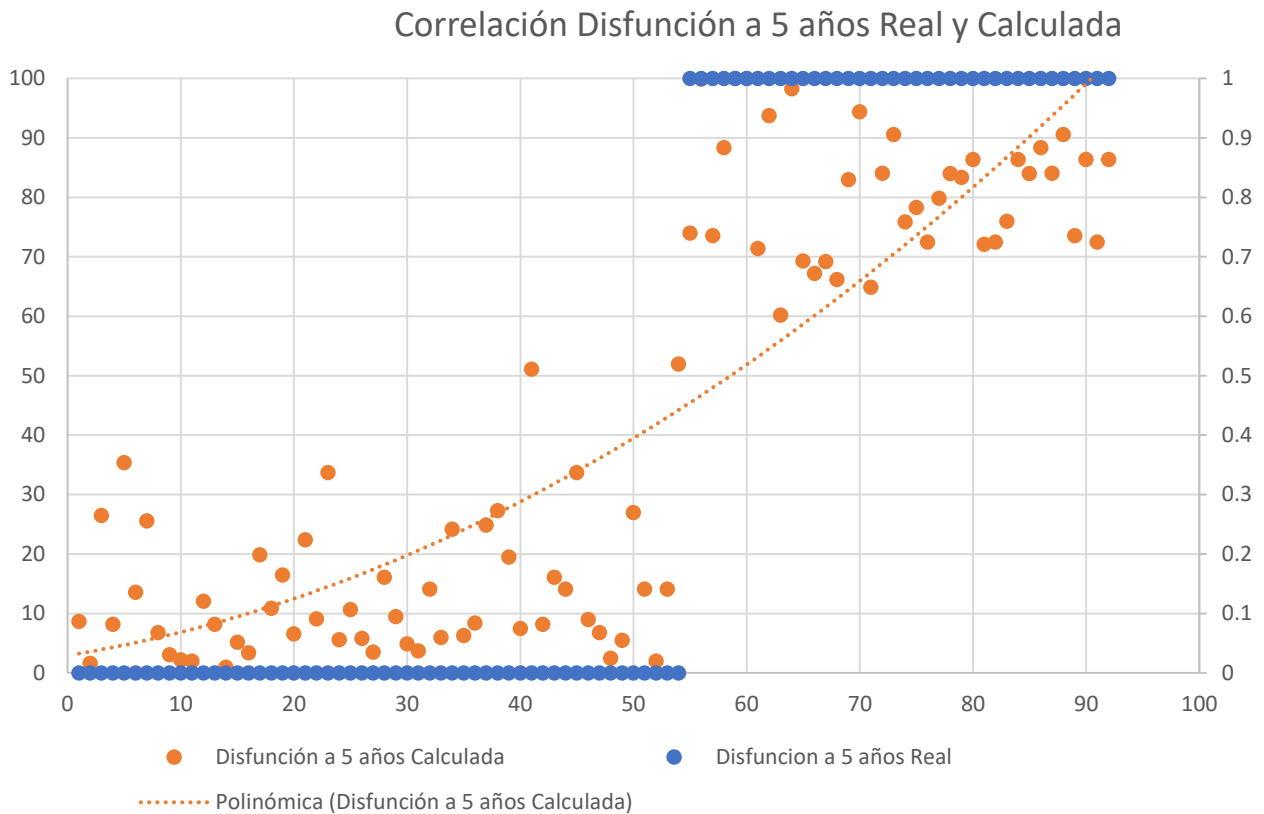
Se realizo una prueba de Shapiro Wilk para comprobar la distribución normal de los datos continuos (Disfunción de Injerto calculada) obteniendo una W de 0.978381 lo cual comprueba que los datos tienen una distribución normal.

GRAFICA 8. PRUEBA DE SHAPIRO-WILK



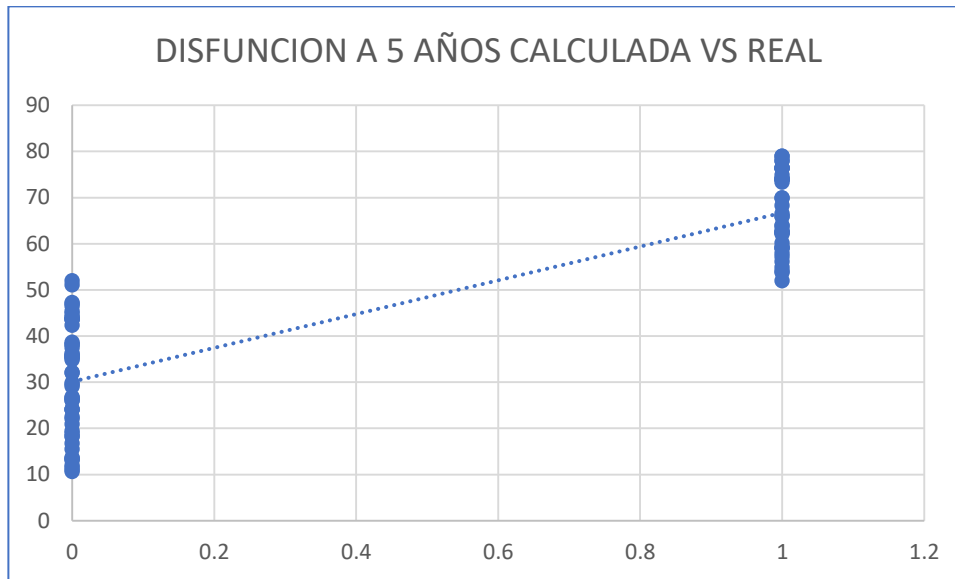
A continuación, se realizó una prueba de Levene para evaluar la igualdad de las varianzas la cual obtuvo un valor de $p > \alpha$ demostrando la homogeneidad de las varianzas.

GRAFICA 9. PRUEBA DE LEVENE: HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS



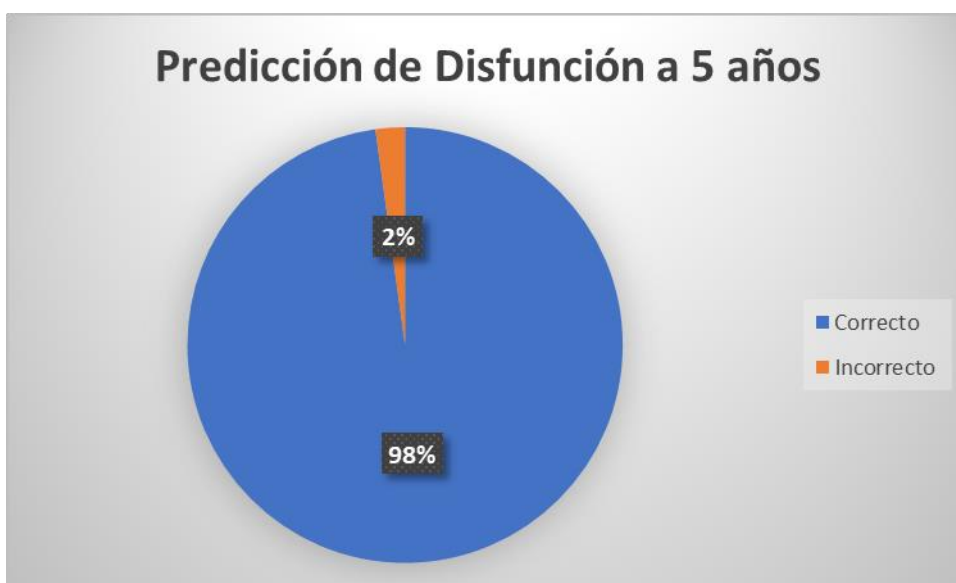
Habiendo comprobado que los datos son aptos, se calculó el coeficiente de correlación biserial obteniendo una correlación positiva entre la disfunción de injerto calculada y la disfunción de injerto real la cual fue estadísticamente significativa ($r_{pb} = 0.863$, $n = 92$, $p = .023$). Con esto se comprueba la hipótesis alterna siendo: existe una correlación entre sobrevida con modelo de riesgo Birmingham y sobrevida real de injertos renales estudiados en HCSAE entre 2000-2014

GRAFICA 10. CORRELACION BISERIAL



En el 98% (90) de los casos el modelo de Birmingham logro predecir correctamente si habría disfunción del injerto a los 5 años de la toma de biopsia siendo solo en 2% (2) de los casos cuando hubo un error. Estos casos erróneamente clasificados son casos de pacientes que no tuvieron disfunción sin embargo el modelo de Birmingham dio un 51.1 y 52 respectivamente, siendo muy cerca del punto de corte para registrarse como si habrá disfunción a los 5 años.

GRAFICA 11. PREDICCIÓN DE DISFUNCIÓN A 5 AÑOS



XV. DISCUSIÓN

Durante el periodo de estudio, la tasa de disfunción fue de 41.3% habiendo entonces una sobrevida de 59% lo cual es mucho menor comparado con otras instituciones. Por ejemplo, el Hospital de Nutrición Zubirán tiene una sobrevida de 86.8% a 5 años y el CMN Siglo XXI es de 86.2%. La sobrevida obtenida entonces es menor a la mitad de la obtenida en otras instituciones. Cabe reiterar que los datos obtenidos del estudio no fueron en todos los casos en 5 años post-trasplante sino 5 años post biopsia por lo cual es más difícil realizar la comparación de datos entre instituciones. Comparado con el estudio realizado en la clínica Mayo (2) donde hubo una pérdida de 13.3% de los injertos 5 años post-biopsia, hubo una mayor perdida en este estudio siendo de 41.3%.

En esta institución las causas más comunes para disfunción son: mal apego a tratamiento, infecciones y alteraciones en la vía o reflujo urinarios. De estas la que predomina de manera importante es el mal apego al tratamiento. Esto podría explicar la gran tasa de disfunción que se encontró en el estudio a pesar de tratarse de una población con una vigilancia más estrecha y mayor acceso a terapias médicas.

En el estudio se encontró que el 75% de los donadores eran vivos relacionados y 25% de donadores cadavéricos lo cual concuerda con los datos de nuestro país ya que el 69% de los injertos provienen de donadores vivos y el 31% de donadores cadavéricos (3).

Que los puntajes de glomerulitis y fibrosis intersticial fueran factores asociados a la perdida de los injertos concuerda con estudios previos de la clínica Mayo donde se encontró que el 68% de las pérdidas de injerto se deben a patología glomerulares o fibróticas el injerto (45). Por esta razón es tan importante utilizar un modelo de riesgo que tome en cuenta estos factores, si se excluyen datos clínicos o datos histológicos no es tan certero como cuando se combinan todos los factores. En estudios previos se agregaron también inflamación intersticial y tubulitis sin mejorar el modelo de riesgo por lo cual en este estudio no se agregaron (46).

El modelo de Birmingham aplicado a la población del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX predijo correctamente el desenlace de los injertos en el 98% de los casos. Los dos casos erróneamente clasificados son casos de pacientes que no tuvieron disfunción sin embargo el modelo de Birmingham dio un 51.1 y 52 respectivamente, siendo muy cerca del punto de corte para registrarse como si habrá disfunción a los 5 años.

El estudio original del modelo de Birmingham estipulo que el modelo original sin datos histológicos evalúa más adecuadamente a injertos de bajo riesgo mientras que la inclusión de los datos histológicos evalúa mejor a los injertos de alto riesgo. Esto podría explicar los dos falsos positivos incorrectamente clasificados que se encontraron en este estudio.

Este modelo permitirá evaluar adecuadamente el riesgo de disfunción de injerto en pacientes individuales ofreciendo información importante a los clínicos para su correcto manejo, para su inclusión de estudios, y maximizar la terapia medica en pacientes de alto riesgo para prevenir la disfunción de injerto.

Dentro de los limitantes del estudio están que la mayor parte de las laminillas se estudiaron retrospectivamente habiendo como limitante la atenuación de la tinción en los tejidos siendo así más complejo su análisis. Para varios casos no existían laminillas de tinción especial para evaluar adecuadamente la fibrosis intersticial.

Otra limitante del estudio es el no contar con biopsia a 1 año de trasplante para varios casos siendo este tipo de biopsia la más adecuada para el uso del modelo de Birmingham, así como la toma de laboratorios de ese mismo día sin un desfase de 2 semanas. De haber contado con estas biopsias puede que los resultados finales se verían modificados.

XVI. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos indican que existe una correlación entre la sobrevida dada por el modelo de riesgo Birmingham y la sobrevida real de injertos renales estudiados. Por lo cual el modelo se puede utilizar de manera rutinaria en la evaluación de biopsias de injertos renales en esta institución de esta manera se podrá conocer a los pacientes de alto riesgo para así llevar un mejor manejo y evitar la pérdida de injertos innecesarios.

Para un mejor empleo del modelo se sugiere aplicarse en biopsias de injertos tomados 1 año post- trasplante y la toma de estudios de laboratorio el mismo día de la toma de la biopsia. La mayoría de los casos excluidos del estudio fue por falta de los datos de albumina en sangre y orina, asegurando estos parámetros en la toma de estudios de laboratorio se podría garantizar una inclusión de todos los pacientes de trasplante renal en el modelo de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. CENATRA. Estado anual de donación y trasplantes en México anual 2018. Disponible en: www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.
2. Moreno Gonzalez Manuel, Bentall Andrew, Kremers Walter, Stegall Mark, Borrows Richard, Predicting Individual Renal Allograft Outcomes Using Risk Model with 1 Year Surveillance Biopsy and Alloantibody Data, J Am Soc Nephrol 27, 2016 doi: 10.1681/ASN.2015070811
3. Aguilar-Frasco JL, Arreola-Guerra JM, Paláu-Dávila L, Visag V, Vilatobá-Chapa M, Contreras-Saldivar A, et al. Evolución de los resultados de la TFG durante el primer año de trasplante según el índice de riesgo del donante de riñón en México. La experiencia de un solo centro. Rev Mex Traspl 2018; 7 (2): 47-51

4. Martínez-Mier G, Ávila-Pardo SF, Irigoyen-Castillo A, Rodríguez-Fernández A, Jiménez-López LA, Varela-Pérez V, Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz, *Rev Mex Traspl* 2016; 5 (3): 113- 119

5. Fabián A. Dávila, María J. Pareja, Eduar S. Rodríguezc, William R. Fajardo, Rubén D. Luna, Karen V. Flórezf. Análisis de supervivencia del trasplante renal (cohorte retrospectiva). *UroColomb*, 2017; 26 (1): 12-16
<https://doi.org/10.1016/j.uroco.2016.03.005>

6. José Gómez-Sánchez, Bernardo Gabilondo-Pliego, Luis Pablo Alessio-Robles, María del Carmen Manzano Robleda, Javier Bordes-Aznar. Trasplante renal: epidemiología y características clínicas en cinco años. *Rev Invest Med Sur Mex*, Octubre-Diciembre 2013; 20 (4): 214-216

7. Mathur AK, Ashby VB, Sands RL, Wolfe RA. Geographic Variation in End-Stage Renal Disease Incidence and Access to Deceased Donor Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10:1069-1080.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03043.x>

8. Marino Vazquez Lluvia Aurora, Sánchez Ugarte Regina, Morales Buenrostro Luis Eduardo. Trasplante renal: primeros mil trasplantes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran en la Ciudad de México. *Rev Invest Clin* 2018; 70(6): 6-13

9. Carmen Gracida Juárez, Ramón Espinoza Pérez, Jorge David Cancino López, Araceli Ibarra Villanueva, Urbano Cedillo López, Fernando Villegas Anzo, et al. Experiencia en trasplante renal en el Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). ISSN. 2011; 63 (1): 19-24 Vol. 63, Nº. 1 (Supl.), 2011, págs. 19-24

10. Antonio Méndez-Durán, J. Francisco Méndez-Bueno, Teresa Tapia-Yáñez, Angélica Muñoz Montes, Leticia Aguilar-Sánchez. *Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México*. Elsevier. 2010; 31 (1): 7- 11 DOI: 10.1016/S1886-2845(10)70004-7
11. U.S. Renal Data System, *USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
12. Méndez-Durán A, Ignorosa-Luna MH, Pérez-Aguilar G, Rivera-Rodríguez FJ, González-Izquierdo JJ, Dávila-Torres J. Estado actual de las terapias sustitutivas de la función renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2016;54(5):588-93.
13. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP: Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 62: 311–318, 2002 <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00424.x>
14. He X, Moore J, Shabir S, Little MA, Cockwell P, Ball S, Liu X, Johnston A, Borrows R: Comparison of the predictive performance of eGFR formulae for mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Transplantation* 87: 384–392, 2009 doi: 10.1097/TP.0b013e31819004a1.
15. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU: Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss. *Am J Transplant* 3: 1560–1565, 2003 <https://doi.org/10.1046/j.1600-6135.2003.00275.x>
16. Shabir S, Halimi JM, Cherukuri A, Ball S, Ferro C, Lipkin G, Benavente D, Gatault P, Baker R, Kiberd B, Borrows R: Predicting 5-year risk of kidney transplant failure: A prediction instrument using data available at 1 year posttransplantation. *Am J Kidney Dis* 63: 643–651, 2014 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.059>

17. Lenihan CR, Lockridge JB, Tan JC: A new clinical prediction tool for 5-year kidney transplant outcome. *Am J Kidney Dis* 63: 549–551, 2014
doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.004
18. Stegall MD, Park WD, Larson TS, Gloor JM, Cornell LD, Sethi S, Dean PG, Prieto M, Amer H, Textor S, Schwab T, Cosio FG: The histology of solitary renal allografts at 1 and 5 years after transplantation. *Am J Transplant* 11: 698–707, 2011 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03312.x>
19. Bentall A, Herrera LP, Cornell LD, Gonzales MA, Dean PG, Park WD, Gandhi MJ, Winters JL, Stegall MD: Differences in chronic intragraft inflammation between positive crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 98: 1089–1096, 2014
DOI: 10.1097/TP.000000000000188
20. Lorenz EC, El-Zoghby ZM, Amer H, Dean PG, Hathcock MA, Kremers WK, Stegall MD, Cosio FG: Kidney allograft function and histology in recipients dying with a functioning graft. *Am J Transplant* 14: 1612–1618, 2014 doi: 10.1111/ajt.12732.
21. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, KremersWK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG: Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 9: 527–535, 2009 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02519.x
22. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, HaasM, Sis B, MengelM,, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M: Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. *Am J Transplant* 8: 753–760, 2008 doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x.

23. Willicombe M, Roufousse C, Brookes P, McLean AG, Galliford J, Cairns T, Cook TH, Taube D: Acute cellular rejection: Impact of donor-specific antibodies and C4d. *Transplantation* 97: 433–439, 2014 DOI: 10.1097/01.TP.0000437431.97108.8f
24. Loupy A, Legendre C: From mean fluorescence intensity to C1q binding: The saga of anti-HLA donor-specific antibodies. *Transplantation* 99: 1107–1108, 2015 DOI: 10.1097/TP.0000000000000700
25. Park WD, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD: Identification and characterization of kidney transplants with good glomerular filtration rate at 1 year but subsequent progressive loss of renal function. *Transplantation* 94: 931–939, 2012 doi: 10.1097/TP.0b013e3182692b70
26. Philip S Macklin, Peter J Morris, Simon R Knight: A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody mediated renal transplant rejection. *Transplantation Reviews* 31: 87-95, 2017 <https://doi.org/10.1016/j.trre.2017.01.002>
27. Ishida, H., Ogura, G., Uehara, S. *et al.* Preventive effect of early introduction of everolimus and reduced-exposure tacrolimus on renal interstitial fibrosis in de novo living-donor renal transplant recipients. *Clin Exp Nephrol* **24**, 268–276 (2020) <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01841-3>.
28. Darmon, M., Canet, E. & Ostermann, M. Ten tips to manage renal transplant recipients. *Intensive Care Med* **45**, 380–383 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00134-018-05509-6>
29. Rush N. David, Impact of Subclinical Rejection on Transplantation. *Trends in Transplantation* 2007;1:56-60
30. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1721-1731. doi:10.1681/ASN.2014040399

31. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Tolley EA, Kaplan EK. Medication therapy management and adherence among US renal transplant recipients. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Apr 28;10:703-9. doi: 10.2147/PPA.S104646
32. Yoo, K.D., Noh, J., Lee, H. *et al.* A Machine Learning Approach Using Survival Statistics to Predict Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *Sci Rep* **7**, 8904 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-08008-8.
33. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* **130**: 461–470, 1999 DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
34. Amer H, Cosio FG: Significance and management of proteinuria in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* **20**: 2490–2492, 2009 DOI: 10.1681/ASN.2008091005
35. Halimi JM, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, Nivet H, Lebranchu Y: Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant* **7**: 2775–2781, 2007 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.02010.x
36. Ix JH, Wassel CL, Stevens LA, Beck GJ, Froissart M, Navis G, Rodby R, Torres VE, Zhang YL, Greene T, Levey AS: Equations to estimate creatinine excretion rate: The CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**: 184–191, 2011 doi: 10.2215/CJN.05030610
37. Lopsy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, Martinez F, Thervet E, Méjean A, Charron D, Duong van Huyen JP,

Bruneval P, Legendre C, Nochy D: Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 9: 2561–2570, 2009 doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02813.x

38. Shiu KY, McLaughlin L, Rebollo-Mesa I, Zhao J, Semik V, Cook HT, Roufosse C, Brookes P, Bowers RW, Galliford J, Taube D, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP, Dorling A: B-lymphocytes support and regulate indirect T-cell alloreactivity in individual patients with chronic antibody-mediated rejection. *Kidney Int* 88: 560–568, 2015
<https://doi.org/10.1038/ki.2015.100>

39. Bertolini G, D'Amico R, Nardi D, Tinazzi A, Apolone G: On a model: The paradox of the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test for the logistic regression model. *J Epidemiol Biostat* 5: 251–253, 2000

40. Kramer AA, Zimmerman JE: Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: The Hosmer-Lemeshow test revisited. *Crit Care Med* 35: 2052–2056, 2007 DOI: 10.1097/01.CCM.0000275267.64078.B0

41. Hosmer DW, Hosmer T, Le Cessie S, Lemeshow S: A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. *Stat Med* 16: 965–980, 1997

42. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., D'Agostino RB Jr., Vasan RS: Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27: 157–172, 2008 <https://doi.org/10.1002/sim.2929>

43. Kerr KF, Wang Z, Janes H, McClelland RL, Psaty BM, Pepe MS: Net reclassification indices for evaluating risk prediction instruments: A critical review. *Epidemiology* 25: 114–121, 2014
doi: 10.1097/EDE.0000000000000018

44. Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, Gonen M: Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC Med Inform Decis Mak* 8: 53, 2008 doi: 10.1186/1472-6947-8-53

45. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG: Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 9: 527–535, 2009

46. Loupy A, Legendre C: From mean fluorescence intensity to C1q-binding: The saga of anti-HLA donor-specific antibodies. *Transplantation* 99: 1107–1108, 2015