



Artículo original

Adherencia a inmunoterapia en trasplante renal en un tercer nivel en México

José Cruz-Santiago,* Lorena Noriega-Salas,* Arlette Robledo-Meléndez,*
Germán Bernáldez-Gómez,* Catalina García-Ramírez,* Guillermo Meza-Jiménez,*
Eunice Rivera-Luna,* María del Carmen Díaz-Franco*

* Unidad de Trasplantes del Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret» del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal terminal, ya que se asocia a mayor supervivencia del paciente y mejor calidad de vida. El cumplimiento adecuado del tratamiento inmunosupresor es fundamental en este tipo de pacientes, ya que la no adherencia al tratamiento es el mayor factor de riesgo de rechazo agudo y perdido del injerto. Con el objetivo de evaluar la adherencia de nuestros receptores de trasplante renal del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, aplicamos un cuestionario, analizando y evaluando los resultados. **Material y métodos:** Con un diseño exploratorio, analítico y transversal se determinó un tamaño de muestra a conveniencia, en la que se incluyeron pacientes sometidos a trasplante renal, mayores de 18 años, en un periodo de cinco meses que aceptaron participar en el estudio. Los pacientes fueron evaluados por medio de un cuestionario elaborado con variables del órgano trasplantado, la inmunoterapia y la evaluación de la adherencia al tratamiento. Con los resultados se creó un modelo multivariado para determinar la significancia estadística de las variables. **Resultados:** En un total de 400 pacientes se encontró una frecuencia en la falta de adherencia de 5.49%. Los factores con significancia estadística fueron la percepción de que el medicamento inmunosupresor es dañino, OR = 5.53 ($p = 0.002$), además de la interrupción de la toma de medicamento secundario a sentimiento de tristeza, OR = 9.43 (0.001). **Conclusiones:** La falta de adherencia es un problema que afecta el pronóstico de trasplante renal, ya que se asocia a mayor incidencia de rechazo mediado por anticuerpos, por tal motivo es de vital importancia la detección

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease, since it is associated with greater patient survival, a better quality of life. Adequate compliance with immunosuppressive therapy is essential in this type of patient, since non-adherence to treatment is the major risk factor for acute rejection and loss of the graft. With the objective of evaluating the adherence of our kidney transplant recipients at the Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, we applied a questionnaire, analyzing and evaluating the results. **Material and methods:** With an exploratory, analytical and transversal design, a sample size was determined at convenience; which included patients undergoing renal transplantation, over 18 years of age, in the period of five months who agreed to participate in the study. The patients were evaluated by means of a questionnaire, elaborated with variables of the transplanted organ, the immunotherapy and the evaluation of the adherence to the treatment. With the results, a multivariate model was created to determine the statistical significance of the variables. **Results:** In a total of 400 patients, a frequency of non-adherence of 5.49% was found. The factors with statistical significance were the perception that the immunosuppressant medication is harmful, OR = 5.53 ($p = 0.002$), in addition to the interruption of the secondary medication intake to feeling of sadness, OR = 9.43 (0.001). **Conclusions:** Lack of adherence is a problem that affects the prognosis of kidney transplantation; since it is associated with a higher incidence of antibody-mediated rejection, it is therefore of vital importance to detect this, since the implementation of the kidney transplant protocol

de ésta desde la realización del protocolo de trasplante renal y la búsqueda de factores que pudieran favorecer la aparición de dicha entidad en el postrasplante inmediato, y a lo largo del seguimiento del portador de trasplante renal.

Palabras clave: Adherencia médica, trasplante renal, inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal terminal, ya que se asocia a una mayor sobrevida de mejor calidad y a un costo menor comparado con diálisis o hemodiálisis, liberándolos de las terapias de sustitución.¹⁻⁶

En México, durante 2016, se realizaron 2,978 trasplantes renales, en conjunto de donante vivo y donante fallecido, contando con un registro de 16,633 pacientes en lista de espera de donante fallecido durante el segundo semestre de 2017, de acuerdo con el Centro Nacional de Trasplantes. Siendo el Instituto Mexicano del Seguro Social la institución donde se realiza el mayor número de trasplantes del país.³

Las cifras antes mencionadas nos demuestran que el número de pacientes que ameritan un trasplante renal, sobrepasan el número de injertos disponibles; y se requiere no sólo contar con el mayor número posible de trasplantes, sino también con trasplantes exitosos y duraderos. Para alcanzar este objetivo, se considera de vital importancia la identificación de factores de riesgo modificables para los receptores de trasplante de cualquier órgano sólido, ya que éstos se relacionan de forma directa con la sobrevida a largo plazo, incluyendo temas relacionados con la inmunosupresión, que van desde la infra-inmunosupresión, la toxicidad, los efectos adversos por inmunosupresores y la no adherencia.¹

El cumplimiento adecuado del tratamiento inmunosupresor es fundamental en este tipo de pacientes, ya que la no adherencia al tratamiento es el mayor factor de riesgo de rechazo agudo y pérdida del injerto.⁴⁻⁶ La pérdida del injerto renal constituye la cuarta causa de enfermedad crónica terminal en Estados Unidos, lo cual impacta de forma directa en los costos de atención, ya que en 2004 se destinaron \$100 millones anuales a este rubro.⁷⁻⁹

A lo largo de la historia en el tema de la adherencia, ésta se ha enfocado únicamente en la terapia inmunosupresora, es decir medicamentos. Sin embargo, debe reconocerse que la no adherencia es un fenómeno que inicia desde la relación médico-paciente.³

and the search for factors that could favor the appearance of this entity, in the post-transplant immediate, and throughout the follow-up of the kidney transplant carrier.

Key words: Medical adherence, kidney transplantation, immunotherapy.

La Organización Mundial de la Salud define la no adherencia como «la medida en que la persona deja de lado las recomendaciones otorgadas por el personal de salud en relación al consumo de medicamento, seguimiento dietético y cambios en el estilo de vida».

La no adherencia incluye olvido de dosis, irregularidad en el consumo de medicamentos, el consumo de fármacos en días festivos, los ajustes de la dosis, o la suspensión de un medicamento.^{4,5} Ésta puede ser intencionada o no, y a pesar de las consecuencias graves que esto conlleva, es un problema común que ocurre entre el 28 a 52% de los receptores de trasplante renal, los índices son sustancialmente mayores que en los receptores de otros tipos de órganos sólidos.¹⁰⁻¹²

La falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor se ha visto relacionada con la edad, el empleo, los ingresos y la venta de órganos. Así como factores psicológicos como depresión, estrés e inestabilidad económica.^{7,13-15} La no adherencia es no intencionada cuando no es deliberada, lo más frecuentemente citado es el olvido de la dosis. Por otro lado, es intencionada cuando se elige no seguir las recomendaciones terapéuticas, aquéllos que deciden retrasar, alterar o escapar de las dosis prescritas de medicamentos.

Si nosotros observáramos en una gráfica la relación proporcional que hay con la adherencia al tratamiento, la disfunción del injerto y la presencia de anticuerpos donante específico sería como la *figura 1*.

Considerando lo anteriormente establecido, buscamos evaluar la adherencia de nuestros pacientes postoperados de trasplante renal del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, para la determinación de las variables que influyen en ello y así correlacionar con la repercusión clínica del paciente. Todo esto mediante la aplicación de un cuestionario y la evaluación de los resultados paraclínicos en un solo momento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos fueron obtenidos de los resultados de un cuestionario aplicado de forma voluntaria (*Cuadro 1*)

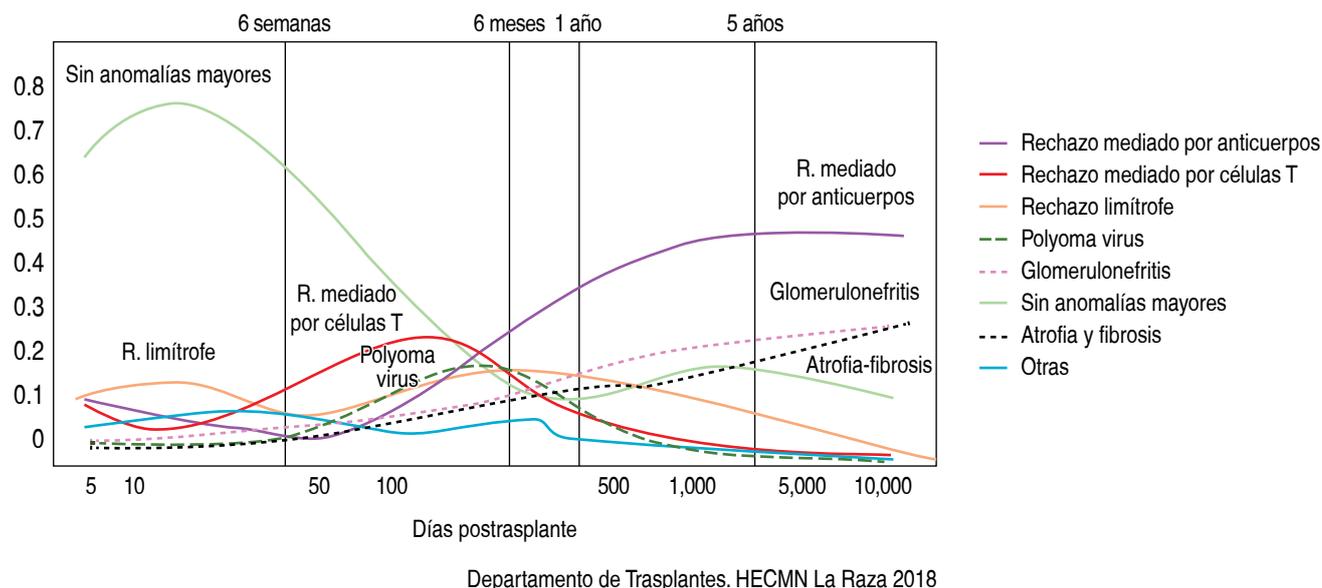


Figura 1. Distribución de los diagnósticos histológicos y la no adherencia de acuerdo con el tiempo postrasplante.

a todos los pacientes mayores de 18 años que fueron trasplantados en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, en un periodo de cinco meses. De una población total de 1,600 pacientes trasplantados en seguimiento en esta unidad, se realizó el cuestionario a 400 pacientes seleccionados aleatoriamente.

El cuestionario está constituido por 13 reactivos teniendo en cuenta las características sociodemográficas, datos del órgano trasplantado, la terapia inmunosupresora, así como evaluación de la adherencia al tratamiento.

Las características sociodemográficas analizadas fueron: edad, género, estado civil, con quién vive el paciente, situación laboral, escolaridad e ingresos económicos. Las variables relacionadas al trasplante fueron: la fecha de trasplante, tiempo de postrasplante, etiología de la enfermedad renal crónica, tipo de terapia de sustitución previo al trasplante, terapia de inmunosupresión y antecedente de rechazos. En cuanto a la evolución de la adherencia se evaluó: la terapia de inmunosupresión, el olvido de la toma del medicamento, la toma de decisión de la suspensión del medicamento, la frecuencia en la toma de estas decisiones, la adherencia al horario, dependencia del paciente de una tercera persona para la administración de los inmunosupresores, la interferencia emocional en el consumo de los medicamentos, y el involucro de viajar con eventos de falta de adherencia.

Se consideró falta de adherencia cuando el paciente no fue regular en la toma del medicamento, independientemente de la causa.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los grupos se realizó mediante U Mann-Whitney para las variables cuantitativas, χ^2 para las variables nominales y un análisis multivariado para el desenlace de falta de adherencia al tratamiento. Se consideró significativa una p menor de 0.05.

RESULTADOS

Se aplicó la encuesta a un total de 400 pacientes portadores de trasplante renal, con mayor proporción de pacientes de género masculino ($n = 230$, 57.3%), con una edad promedio de 35 años, y una frecuencia en la falta de adherencia de 5.49%; el resto de los datos personales de los pacientes se describe en el *cuadro 2*.

El tiempo postrasplante promedio fue de 108 meses, la mayor proporción de los pacientes utilizó diálisis peritoneal como terapia sustitutiva previo al trasplante ($n = 204$, 54.69%); el resto de los datos clínicos referentes al trasplante se observa en el *cuadro 3*.

Se consideró falta de adherencia cuando el paciente no fue regular en la toma del medicamento, independientemente de la causa. En el análisis univariado se observó diferencia significativa entre grupos, en el

ingreso monetario mensual promedio se encontró un ingreso superior en los pacientes con mayor tiempo de trasplante ($9,115.3 \pm 950$, $p = 0.02$).

Referente a los datos clínicos del trasplante, las variables con diferencia significativa fueron el tiempo posttrasplante con tiempo postrasplante más prolongado en el grupo de menor adherencia (235 meses, $p = 0.003$). Con respecto a los datos obtenidos en la encuesta, los

pacientes con menor adherencia cuentan con mayor percepción de que los medicamentos les ocasionan algún daño (42.86%, $p = 0.0007$), además de la relación de la interrupción en el medicamento con episodios de tristeza (4.86%, $p = 0.0001$). Dichos episodios se presentaron en ambos grupos; sin embargo, el grupo de mejor adherencia refiere haber tomado medicamentos para la depresión en algún momento de la evolución

Cuadro 1. Cuestionario de adherencia aplicado de forma voluntaria a la población trasplantada del CMN La Raza.

Preguntas relacionadas con el uso de los medicamentos inmunosupresores en los últimos 3 meses. n = 400	
Frecuencia con la que olvidó tomar sus medicamentos, n (%)	
a. Nunca	303 (75.75)
b. A veces (menos del 20% de las veces)	95 (23.75)
c. Con frecuencia (entre el 20 y 50% de las veces)	2 (0.5)
d. Más de la mitad de las veces	0
Frecuencia con la que no tomó el medicamento por decisión propia, n (%)	
a. Nunca	382 (94.5)
b. A veces (menos del 20% de las veces)	17 (4.25)
c. Con frecuencia (entre el 20 y 50% de las veces)	1 (0.25)
d. Más de la mitad de las veces	0
Frecuencia con la que dejó de tomar el medicamento porque se encontraba peor, n (%)	
a. Nunca	384 (96)
b. A veces (menos del 20% de las veces)	15 (3.75)
c. Con frecuencia (entre el 20 y 50% de las veces)	1 (0.25)
d. Más de la mitad de las veces	0
Frecuencia con la que dejó de tomar el medicamento por la razón que sea, n (%)	
a. Nunca	334 (85.64)
b. A veces (menos del 20% de las veces)	52 (13.33)
c. Con frecuencia (entre el 20 y 50% de las veces)	4 (1.03)
d. Más de la mitad de las veces	0
En caso de suspensión de medicamento inmunosupresor; número de días, promedio (mín.-máx.)	9.42 (2-90)
Número de pacientes que no toman el medicamento a la hora indicada, n (%)	94 (23.98)
Número de pacientes que no toman el medicamento debido a algún malestar, n (%)	29 (7.40)
Número de pacientes que requieren de ayuda en la administración de los medicamentos, n (%)	11 (2.80)
Frecuencia con la que los pacientes perciben que los medicamentos los perjudican, n (%)	
a. Sí	9 (2.3)
b. No	340 (86.96)
c. Ocasionalmente	42 (10.74)
Frecuencia con la que los pacientes olvidan tomar sus medicamentos debido a un viaje, n (%)	
a. Sí	17 (4.35)
b. No	358 (91.56)
c. Ocasionalmente	16 (4.09)
Frecuencia con la que los pacientes no toman su medicamento debido a que sienten tristeza, n (%)	
a. Sí	5 (1.27)
b. No	382 (97.2)
c. Ocasionalmente	6 (1.53)
Número de pacientes que requirió medicación debido a un trastorno depresivo, n (%)	53 (13.45)
Número de episodios de rechazo presentados, n (%)	
a. Ninguno	288 (73.28)
b. 1	87 (22.14)
c. 2	16 (4.07)
d. Más de 2	2 (0.51)

Cuadro 2. Variables demográficas generales de los participantes de la encuesta. N = 400.

Variable	n	Variable	n
Género masculino, n (%)	230 (57.3)	Cuentan con hijos, n (%)	185 (47.19)
Edad, años (mín.-máx.)	35 (18-79)	Ingreso mensual promedio, pesos MX (DE)	5,930 (511)
Escolaridad, n (%)		Estado civil, n (%)	
Sin estudios	2 (0.51)	Casado	195 (51.75)
Primaria	24 (6)	Unión libre	21 (5.66)
Nivel medio	134 (34.01)	Soltero	152 (40.97)
Nivel medio superior	100 (25.38)	Viudo	2 (0.54)
Profesional	123 (31.22)	Divorciado	4 (1.08)
Postgrado	11 (2.79)		
Situación laboral, n (%)		En su vivienda, n (%)	
Empleado	249 (63.68)	Con otras personas	347 (94.92)
Se dedica al hogar	79 (20.20)	Vive solo	20 (5.08)
Pensionado	36 (9.21)		
Estudiante	27 (6.91)		

Cuadro 3. Datos clínicos de los participantes de la encuesta. N = 400.

Variable	n
Tiempo postrasplante, meses (DE)	108 ± 80.2
Tratamiento sustitutivo previo al trasplante, n (%)	
Diálisis peritoneal	204 (54.69)
Hemodiálisis	107 (28.69)
Ambas	24 (6.43)
Prediálisis	38 (10.19)
Causa de la IR, n (%)	
Causa desconocida	254 (70.95)
Preeclampsia	22 (6.15)
Glomerulonefritis	18 (5.03)
Hipoplasia	12 (3.35)
Nefroangioesclerosis	11 (3.07)
Otros	41 (11.45)
Inmunosupresión utilizada, n (%)	
Prednisona	388 (96.76)
Micofenolato sódico	343 (85.54)
Azatioprina	42 (10.47)
Tacrolimus	146 (36.41)
Ciclosporina	115 (28.68)
Sirolimus	105 (26.18)

postrasplante (87.30%, 0.032). El número de episodios de rechazo agudo fue mayor en el grupo de menor adherencia (61.11%, $p = 0.0001$) (Cuadros 4 y 5).

Posteriormente con las variables que contaban con diferencia estadísticamente significativa se creó un modelo multivariado para determinar el riesgo que se atribuye a cada variable de desarrollo de falta de adherencia. Dos variables conservaron su significancia estadística, la percepción de que el medicamento

Cuadro 4. Comparación de variables referentes a los datos generales entre los grupos con y sin adherencia.

Datos generales	Adherencia, n = 379 (94.51)	No adherencia, n = 22 (5.49%)	p
Género masculino, n (%)	219 (57.78)	11 (50)	0.47
Edad, años (mín.-máx.)	35.78 (11.2)	38.5 (13.51)	0.27
Escolaridad, n (%)			0.57
Sin estudios	2 (0.54)	0	
Primaria	21 (5.65)	3 (13.64)	
Nivel medio	127 (34.14)	7 (31.82)	
Nivel medio superior	96 (25.81)	4 (18.18)	
Profesional	115 (30.91)	8 (36.36)	
Postgrado	11 (2.96)	0	
Estado civil, n (%)			0.45
Casado	184 (52.27)	8 (42.11)	
Unión libre	20 (5.68)	1 (5.26)	
Soltero	142 (40.34)	10 (52.63)	
Viudo	2 (0.57)	0	
Divorciado	4 (1.14)	0	
Situación laboral, n (%)			0.22
Empleado	233 (63.14)	16 (72.73)	
Se dedica al hogar	75 (20.33)	4 (18.18)	
Pensionado	34 (9.21)	2 (9.09)	
Estudiante	27 (7.32)	0	
En su vivienda, n (%)			0.37
Con otras personas	354 (95.16)	20 (90.91)	
Vive solo	18 (4.84)	2 (9.09)	
Ingreso mensual promedio, pesos MX (DE)	5,800.5 ± 770	9,115.3 ± 950	0.02

es dañino incrementó el riesgo de falta de adherencia 5.53 veces ($p = 0.002$), además de la interrupción de la toma de medicamento secundario a sentimiento de tristeza con 9.43 veces (0.001) (Cuadro 6).

DISCUSIÓN

El término «adherencia» inició tomando importancia en patologías como síndrome de inmunodeficiencia adquirida o tuberculosis, detectándose una peor evolución en pacientes con mala adherencia no sólo relacionada al tratamiento médico, sino también a las medidas higiénico-dietéticas. La falta de adherencia descrita en nuestra población es 5.49%, comparada con reportes de otros centros de hasta 15.8; sin embargo, sólo contamos con el reporte proporcionado por el paciente, muy probablemente ante la implantación de otras estrategias para la detección de la misma, la incidencia podría resultar mayor.^{3,5}

En un estudio realizado por Achille et al. se analizó si aspectos emocionales estaban relacionados con la adherencia al tratamiento en pacientes portadores de trasplante renal, y se reveló que hasta el 46% de los pacientes había presentado falta de adherencia en el último mes, la mayoría refirió que el motivo fue el olvido; sin embargo, aceptaron que el estrés psicológico afecta de forma negativa el apego a las indicaciones médicas; dicho fenómeno fue observado en nuestra población, relacionándose con el aspecto de que los pacientes percibían que el medicamento les causaba un daño directo, motivo por el cual decidían suspender la toma.^{11,14-18}

La mala adherencia es difícil de detectar, y muchas veces ésta es diagnóstica cuando se presenta un re-

Cuadro 5. Comparación de variables referentes a los datos clínicos entre los grupos con y sin adherencia.

Datos clínicos	Adherencia, n = 379 (94.51)	No adherencia, n = 22 (5.49%)	p	Datos clínicos	Adherencia, n = 379 (94.51)	No adherencia, n = 22 (5.49%)	p
Tiempo postrasplante, meses (DE)	107.2 (52)	235 (89)	0.003	Apoyo en la toma de los medicamentos	11 (2.90)	0	—
Tratamiento sustitutivo previo al trasplante, n (%)			0.86	Falta de apego a los horarios en la toma del medicamento	89 (23.48)	5 (38.46)	0.21
Diálisis peritoneal	193 (54.52)	11 (57.89)					
Hemodiálisis	102 (28.81)	5 (26.32)					
Ambas	23 (6.50)	1 (5.26)					
Prediálisis	36 (10.17)	2 (10.52)					
Causa de la IR, n (%)			0.12	Inmunosupresión utilizada n (%)			
Causa desconocida	239 (70.71)	15 (75)		Prednisona	368 (97.90)	20 (90.91)	0.11
Preeclampsia	19 (5.62)	3 (15)		Micofenolato sódico	325 (85.75)	18 (81.82)	0.61
Glomerulonefritis	18 (5.33)	0		Azatioprina	38 (10.03)	4 (18.18)	0.22
Hipoplasia	11 (3.25)	1 (5)		Tacrolimus	143 (37.73)	3 (13.64)	0.02
Nefroangioesclerosis	11 (3.25)	0		Ciclosporina	106 (27.97)	9 (4.91)	0.19
Otros	298 (11.84)	3 (5)		Sirolimus	98 (25.86)	7 (31.82)	0.55
Interrupción en la toma de medicamentos secundario a tristeza	5 (1.32)	6 (4.86)	0.0001	Requerimiento de medicamentos antidepresivos	330 (87.30)	11 (68.75)	0.032
Interrupción en la toma de medicamento por malestar	261 (68.87)	9 (69.23)	0.97	Percepción de daño ocasionado por los medicamentos	45 (11.94)	6 (42.86)	0.0007
Olvido de la toma del medicamento durante algún viaje	29 (7.69)	4 (28.57)	0.0058	Episodios de rechazo	15 (5.07)	11 (61.11)	0.0001

Cuadro 6. Resultados del análisis multivariado.

Variables relacionadas a la falta de apego al tratamiento	Univariado	OR	IC 95%	p
Tiempo postrasplante (meses)	0.003	1.000018	1.000014 - 1.000096	0.79
Ingreso mensual promedio	0.02	1.000051	1 - 1.000137	0.208
Percepción de daño ocasionado por los medicamentos	0.008	5.53	1.835743 - 16.67869	0.002
Interrupción en la toma de medicamentos secundario a sentimiento de tristeza	0.0001	9.43	6.4722698 - 9.7147521	0.001
Requerimiento de medicamentos antidepresivos	0.032	1.07	0.1065581 - 0.9609776	0.28
Episodios de rechazo	0.0001	1.286549	0.0784402 - 0.1050205	0.775

chazo en la mayoría de las ocasiones resistente a tratamiento.⁹ La falta de adherencia pretrasplante es un predictor de la falta de adherencia postrasplante.¹⁹ En retrospectiva, el impacto de la no adherencia es reflejado por los pobres resultados en la salud del paciente, incrementando los costos en el sistema de salud;³ en cuanto al retrasplante, las terapias de inducción más agresiva, los esquemas de desensibilización y el manejo de rechazo, la superación en los costos por mucho en comparación con el trasplante con bajo riesgo inmunológico.

Los factores socioeconómicos también deben ser evaluados previo al trasplante, ya que influyen en la falta de adherencia postrasplante. Lieber y Cukor reportaron el antecedente de desempleo durante el tiempo en lista de espera y abuso de sustancias ilícitas, el riesgo cardiovascular elevado, infección por VIH y patologías psiquiátricas como factores de riesgo de una mala adherencia.^{1,7,13,15}

La falta de adherencia puede determinarse como intencionada y no intencionada, los pacientes que presentan episodios de tristeza o depresión clínica son más susceptibles a presentar falta de adherencia intencionada.¹⁰

Si bien la depresión clínica se ha detectado con mayor frecuencia en pacientes con falta de adherencia, los pacientes que presentaron depresión, pero que recibieron atención profesional, contaron con mayor adherencia al tratamiento; fenómeno que se replicó en nuestro grupo de estudio. La detección y el manejo de la depresión brindan mejor calidad de vida, dicha intervención debe realizarse sobre todo en los pacientes que se encuentran en protocolo de trasplante renal, ya que de esta medida puede depender el éxito del trasplante con un efecto positivo en la adherencia al tratamiento posterior.¹³

Chisholm et al. realizaron un estudio para predecir la falta de adherencia a medicamentos inmunosupresores en receptores de trasplante renal por medio de un cuestionario TBP (*Theory of Planned Behavior*) para evaluar variables como la actitud, normas subjetivas y la percepción del control conductual, así como conductas previas para predecir las intenciones del paciente. En general, los pacientes que no fueron capaces de seguir una sugerencia médica previo al trasplante, fueron menos adherentes a la toma de medicamentos inmunosupresores, además de aquellos pacientes que se sentían incapaces de tomar sus medicamentos; dichas conductas se relacionan con la percepción subjetiva que tiene cada paciente del tratamiento médico, y con las expectativas en general del trasplante.¹³

El manejo de estos puntos se debe aplicar en cada una de las consultas desde la realización del protocolo de trasplante como el recordatorio y verificación constante de la comprensión de la importancia de factores clave del manejo inmunosupresor con el involucro de la familia. Una vez realizado el trasplante se debe acompañar al paciente y sus familiares en la creación de un plan que facilite el cumplimiento en la toma de los inmunosupresores para lograr la reducción en el estrés en el seguimiento de las recomendaciones médicas con la reducción de ideas negativas acerca del tratamiento y evolución del trasplante. Se debe preferir la prescripción de dosis y medicamentos que sean más sencillos de cumplir, y en la medida de lo posible, con el menor número de efectos secundarios, y que si éstos van a ocurrir, explicarlos con antelación al paciente.¹³

Cuando la falta de adherencia se encuentra en los primeros meses postrasplante, la probabilidad de pérdida del injerto puede ser de hasta un 36%, lo cual incrementa el riesgo de morbilidad y mortalidad, así como los costos de atención debido al retorno a terapia sustitutiva y sus complicaciones asociadas. La identificación y manejo apropiado de los factores asociados con la falta de adherencia pueden tener un impacto benéfico muy importante en el pronóstico del injerto y la sobrevivencia de los pacientes.^{4-6,11,17}

Los pacientes con mayor adherencia presentan mayor probabilidad de contar con mejor evolución postrasplante; además, el uso de esquemas con inmunosupresores nuevos otorga un margen de seguridad más amplio en caso de presentarse falta de adherencia en comparación con el uso de los esquemas de generaciones previas con ciclosporina y azatioprina.

Las estrategias utilizadas para la monitorización objetiva de la adherencia han sido la monitorización de la toma mediante frascos electrónicos y la medición de niveles séricos de los inmunosupresores con alcances limitados para el uso de los mismos.^{1,10}

En la realización de biopsias de protocolo, los hallazgos que pueden orientar en la adherencia a los medicamentos inmunosupresores es la presencia de un mayor número de lesiones histológicas.¹²

En el estudio de Sellares et al. se realizó un seguimiento prospectivo por medio de biopsias, no se logró establecer fibrosis, toxicidad por medicamentos, ni nefropatía crónica del injerto como una causa de pérdida del injerto renal; y en la mayor proporción de los casos, lesiones histológicas relacionadas con rechazo.²⁰

En nuestro estudio se encontró que la falta de adherencia se incrementa conforme mayor es el tiempo pos-

trasplante; dicha información se ha observado en otros estudios con un incremento significativo después de los 18 meses. Promover la adherencia es un objetivo clave en la sobrevida del injerto a largo plazo.¹⁵ Inicialmente, los pacientes se encuentran motivados, situación que a lo largo del tiempo se pierde. Conforme el paciente se adapta a un estilo de vida normal, olvida la importancia del trasplante renal, condicionando falta de adherencia terapéutica.¹⁵ Recientemente, se ha considerado que el fracaso de la inmunosupresión en la prevención de la formación de anticuerpos donante específicos es secundario a la falta de adherencia.^{9,18,20,21}

La exploración en la falta de adherencia en nuestra población se efectuó de forma aleatoria contando como proyecto la detección de la misma de forma sistemática, desde la realización de los protocolos de trasplante, y su continuación durante el seguimiento postrasplante. La factibilidad en la utilización de dispositivos electrónicos en nuestro sistema de salud es compleja; sin embargo, el análisis de niveles de inmunosupresores se realiza de forma protocolaria. La introducción de biopsia de protocolo y determinación de anticuerpos de manera periódica son opciones viables para la mejora en la atención de nuestra población en específico.

Una vez identificados y demostrados factores de riesgo descritos en mala adherencia como inasistencia a las citas programadas, o episodios de rechazo inexplicables, Sellares et al. recomiendan un seguimiento estrecho en grupos de riesgo como adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con una situación socioeconómica que podría dificultar el acceso continuo a los inmunosupresores. Además de medidas relacionadas con la adherencia como la impartición de pláticas, y las visitas domiciliarias, también debe realizarse una detección anual de anticuerpos.²⁰

CONCLUSIONES

La falta de adherencia es un problema que afecta de forma directa el pronóstico de trasplante renal, ya que se relaciona directamente con un incremento en la generación de anticuerpos donante específico, mayor número de lesiones histológicas y menor sobrevida del injerto que a largo plazo puede tener implicaciones en el aumento de la morbilidad y la mortalidad, con un regreso a la terapia sustitutiva pretrasplante, y mayor dificultad para realizar un retrasplante debido al evento sensibilizante que constituye la pérdida de un injerto renal por rechazo. Por tal motivo es de vital importancia la detección de la falta de adherencia desde la realización del protocolo de

trasplante renal, o bien, la búsqueda de factores que pudieran propiciar la aparición de esta entidad en el postrasplante inmediato, y a lo largo del seguimiento del portador de trasplante renal.

REFERENCIAS

1. Lieber SR, Volk ML. Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients. *Dig Dis Sci*. 2013; 58 (3): 824-834.
2. World Health Organization. Adherence to long term therapies. Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (Internet). [Consultado 03/11/2018]. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
3. Centro Nacional de Trasplantes. Estado actual de receptores, donación y trasplantes en México. 1er Semestre 2017. México: Centro Nacional de Trasplantes (Internet). [Consultado 03/11/2018]. Disponible en: http://www.cenatra.salud.gob.mx/interior/trasplante_estadisticas.html
4. Tielen M, van Exel J, Laging M et al. Attitudes to medication after kidney transplantation and their association with medication adherence and graft survival: a 2-year follow-up study. *J Transplant*. 2014; 2014: 675301.
5. Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (7): 1305-1311
6. Tong A, Howell M, Wong G et al. The perspectives of kidney transplant recipients on medicine taking: a systematic review of qualitative studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26 (1): 344-354.
7. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007; 83: 858-873.
8. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant*. 2009; 9 (7): 2597-2606.
9. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012; 12 (2): 388-399. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x.
10. Griva K, Davenport A, Harrison M et al. Non-adherence to immunosuppressive medications in kidney transplantation: intent vs. forgetfulness and clinical markers of medication intake. *Ann Behav Med*. 2012; 44 (1): 85-93.
11. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: A systematic review. *Transplantation*. 2004; 77 (5): 769-776.
12. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int*. 2009; 22 (4): 441-446.
13. Cukor D, Rosenthal DS, Jindal RM, Brown CD, Kimmel PL. Depression is an important contributor to low medication adherence in hemodialyzed patients and transplant recipients. *Kidney Int*. 2009; 75 (11): 1223-1229.
14. Achille MA, Ouellette A, Fournier S et al. Impact of stress, distress and feelings of indebtedness on adherence to immunosuppressants following kidney transplantation. *Clin Transpl*. 2006; 20 (3): 301-306.
15. Chisholm MA, Williamson GM, Lance CE, Mulloy LL. Predicting adherence to immunosuppressant therapy: A prospective

- analysis of the theory of planned behaviour. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (8): 2339-2348.
16. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: Application of the necessity-concerns framework. *J Psychosom Res*. 2008; 64: 41-46.
 17. De Geest S, Denhaerynck K, Dobbels F. Clinical and economic consequences of non-adherence to immunosuppressive drugs. In: Grinyó J ed. *International Transplantation Updates*. Barcelona, Spain: Permanyer Publications; 2011.
 18. Massey EK, Tielen M, Laging M et al. Discrepancies between beliefs and behavior: a prospective study into immunosuppressive medication adherence after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015; 99 (2): 375-380.
 19. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (8): 1398-1406.
 20. De Geest S, Burkhalter H, Bogert L et al. Describing the evolution of medication nonadherence from pretransplant until 3 years post-transplant and determining pretransplant medication nonadherence as risk factor for post-transplant nonadherence to immunosuppressives: the Swiss Transplant Cohort. *Transpl Int*. 2014; 27: 657-666.
 21. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: A literature review. *Transpl Int*. 2005; 18 (10): 1121-1133.

Correspondencia:

Lorena Noriega-Salas

Teléfono: (01) 55 5724 5900

E-mail: noriega_lorena@hotmail.com