IMPACTO DE LOS NIVELES DE TACROLIMUS EN EL RECHAZO AL INJERTO Y LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO REALIZADO EN LA FCI-IC ENTRE 2009 Y 2014

INVESTIGADOR PRINCIPAL
CAMILA OLARTE PARRA

CO-INVESTIGADORES
ALEJANDRA CARVAJAL PEDRAZA
GILBERTO ANDRÉS MEJÍA HERNÁNDEZ
CARLOS ANDRÉS BENAVIDES VIVEROS
JAIRO EDUARDO RIVERA BAQUERO

ASESORA METODOLÓGICA
LIBIA MARIA RODRIGUEZ PADILLA

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO – UNIVERSIDAD CES
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

BOGOTÁ, COLOMBIA
SEPTIEMBRE 2016

IMPACTO DE LOS NIVELES DE TACROLIMUS EN EL RECHAZO AL INJERTO Y LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR EN PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO REALIZADO EN LA FCI

CAMILA OLARTE PARRA

PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

CO-INVESTIGADORES
ALEJANDRA CARVAJAL PEDRAZA
GILBERTO ANDRÉS MEJÍA HERNÁNDEZ
CARLOS ANDRÉS BENAVIDES VIVEROS
JAIRO EDUARDO RIVERA BAQUERO

ASESORA METODOLÓGICA
LIBIA MARIA RODRIGUEZ PADILLA

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO – UNIVERSIDAD CES
BOGOTÁ, COLOMBIA
SEPTIEMBRE 2016

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN 6
ABSTRACT 8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 10
1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA 11
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 12
2. MARCO TEÓRICO 13
2.1. RECHAZO AL INJERTO 13
2.2. TACROLIMUS Y MONITOREO DE NIVELES 14
2.3. TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 16
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 18
3.1. HIPÓSTESIS CONCEPTUAL 18
3.2. HIPÓTESIS OPERACIONAL 18
3.2.1. Hipótesis Nula 18
3.2.2. Hipótesis Alterna 18
3.3. OBJETIVO GENERAL 18
3.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 18
4. METODOLOGÍA 20
4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN 20
4.2. TIPO DE ESTUDIO 20
4.3. POBLACIÓN 20
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN 20
4.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 20
4.6. PLAN DE ANÁLISIS 20
4.6.1. Descripción de variables 20
4.6.2. Análisis Univariado 21
4.6.3. Análisis Bivariado 21

4.6.4. Análisis Multivariado 22
4.7. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN 22
4.7.1. Fuentes de información 22
4.7.2. Instrumento de recolección de la información 23
4.8. PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN 23
4.8.1. Control de errores y sesgos 23
4.8.2. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos 24
4.9. PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS 24
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS 25
6. RESULTADOS 26
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN 26
6.2. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE TACROLIMUS Y RECHAZO CLÍNICO 30
6.3. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE TACROLIMUS Y TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR 31
6.4. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE TACROLIMUS Y RECHAZO CONFIRMADO POR BIOPSIA 33
7. DISCUSIÓN 35
8. CONCLUSIONES 39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 40
ANEXO 1 – VARIABLES DE ESTUDIO 43
ANEXO 2 – COMPROBACIÓN SUPUESTO DE MONOTICIDAD DE LA EDAD .46
ANEXO 3 – COMPARACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE RECHAZO AGUDO CLÍNICO Y CONFIRMADO POR BIOPSIA HEPÁTICA 47

RESUMEN

Introducción

El tacrolimus es el medicamento de elección para evitar el rechazo al injerto hepático. Su dosis se ajusta a partir de los niveles séricos que se toman periódicamente para asegurar rango terapéutico. Además, niveles elevados se asocian con disfunción renal postrasplante. Sin embargo, no hay consenso frente a los niveles adecuados para pacientes con trasplante hepático.

Objetivo

Determinar la relación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo al injerto hepático en pacientes con trasplante hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC). Determinar la relación entre los niveles de tacrolimus y la TFG en pacientes con trasplante hepático realizado en la FCI-IC.

Métodos

Estudio observacional tipo cohorte histórica en pacientes adultos con trasplante hepático realizado en la FCI-IC entre 2009-2014.

Resultados

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo, en sus diferentes definiciones (OR=1,02, p=0,14 y OR=1,01, p=0,29) incluso al ajustar por otras covariables (OR=1,03, p=0,10 y OR=1,02, p=0,25). No fue posible corroborar el diagnóstico con biopsia porque no todos la tenían. Si bien la relación entre los niveles de tacrolimus y la TFG fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,001$), tiene bajo impacto clínico, pues la TFG disminuyó menos de un punto por cada incremento en 1 ng/ml en los niveles de tacrolimus.

Conclusiones

Se necesitan más estudios para establecer la relación entre la exposición a tacrolimus y estos desenlaces para definir si es seguro disminuir su dosis con el fin de reducir los eventos adversos.

Palabras Clave

Trasplante de Hígado, Tacrolimus, Inmunosupresión, Rechazo de Injerto, Tasa de Filtración Glomerular, Insuficiencia Renal Crónica, Análisis Multinivel

ABSTRACT

Introduction

Tacrolimus is the drug of choice to avoid liver graft rejection. Its dose is adjusted based on the trough level concentration that is measured periodically to ensure therapeutic range. Moreover, elevated trough levels are associated with kidney disease after transplantation. However, there is no consensus of the appropriate levels in patients with liver transplantation.

Objective

To determine the relationship between the tacrolimus trough levels and the presence of acute graft rejection in patients with liver transplantation in Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC). To determine the relationship between these levels and the glomerular filtration rate (GFR) in patients with liver transplantation in FCI-IC.

Method

Observational, retrospective, cohort study in adult patients with liver transplantation performed in the FCI-IC between 2009 and 2014.

Results

There was no statistical significant relationship between the tacrolimus trough levels and the different diagnosis of clinical acute rejection (OR=1.02, p=0.14 y OR=1.01, p=0.29) even after considering other covariates (OR=1.03, p=0.10 y OR=1.02, p=0.25). It was no possible to confirm these findings with biopsy as it was not available for all patients. Although the relationship between tacrolimus through levels and GRF was statistically significant (p≤0,001), the clinical impact is low, as GFR decreased less that one point for every increase in 1 ng/ml of the levels.

Conclusion

Further studies are warranted in order to establish the association between the tacrolimus trough levels and these outcomes in order to determine whether it is save to lower the dose of the drug to reduce its adverse events.

Key Words

Liver Transplantation, Tacrolimus, Immunosuppressive Agents, Graft Rejection, Glomerular Filtration Rate, Chronic Renal Insufficiency, Multilevel Analysis

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Todos los pacientes que son sometidos a trasplante de órganos requieren inmunosupresión para evitar rechazo al injerto y finalmente la pérdida del órgano. Estudios previos, realizados en Bogotá y Cali, estiman una incidencia de rechazo agudo entre 14 y 25% (1,2). El tratamiento de elección para el rechazo agudo es el uso de corticoides que según la gravedad del rechazo y el centro, el manejo puede ser intra o extrahospitalario (3,4).

Entre los medicamentos inmunosupresores de elección se encuentra el tacrolimus por disminuir el riesgo de rechazo y mejorar la supervivencia en comparación con la ciclosporina (3,5,6). Los pacientes son monitorizados periódicamente con niveles séricos de tacrolimus para ajustar la dosis del medicamento con el fin de asegurar un rango terapéutico para disminuir los episodios de rechazo y efectos adversos del medicamento (7).

El rango de niveles de tacrolimus que se busca en pacientes con trasplante hepático, se extrapoló de estudios realizados en pacientes con trasplante renal (6). Sin embargo, puede ser un rango más alto de lo requerido, si se tiene en cuenta que los pacientes con trasplante hepático que presentan rechazo, responden adecuadamente al tratamiento con corticoide y menos del 2% pierden el injerto a consecuencia del rechazo, a diferencia de los pacientes con trasplante renal (3,6). Cabe resaltar que así el manejo de los episodios agudos sea exitoso, se debe realizar un estrecho seguimiento a estos pacientes porque el rechazo crónico puede ser la causa de un retrasplante (8).

Si bien los niveles de tacrolimus se miden periódicamente, lo que indican es la concentración del medicamento en sangre y no necesariamente el grado de inmunosupresión del paciente, por lo que mayores niveles no siempre se traducen en mayor inmunosupresión pero si en mayores efectos adversos (1,4). A pesar que no reflejan el estado de inmunosupresión, es el único marcador que se tiene para su monitoreo ya que no se han estandarizado otras técnicas (5).

Aunque es el único marcador con el que se cuenta, no hay consenso frente a los niveles de tacrolimus adecuados en estos pacientes (6). Se considera que en el postrasplante inmediato, los pacientes requieren mayor inmunosupresión y que luego del primer año postrasplante se puede reducir la inmunosupresión por tolerancia inmunológica (6). Esta situación dificulta el manejo de los pacientes ya que no se tiene estandarizado el tratamiento. A lo anterior se le suma que los niveles

de tacrolimus se pueden ver afectados por el uso de medicamentos concomitantes e incluso por otras variables como edad y factores genéticos (9).

El uso de los medicamentos inmunosupresores se ha identificado como uno de los factores asociados al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) a largo plazo. Se ha descrito que hasta el 28% de los pacientes con trasplante hepático pueden presentar ERC con un riesgo atribuible de mortalidad del 13% (6,10–12). Si bien hay factores que contribuyen a la ERC como la edad y el sexo que no pueden ser modificados, la exposición a medicamentos es un factor potencialmente modificable que puede ser controlado para evitar la nefrotoxicidad en estos pacientes.

Los estudios previos indican que la exposición temprana a tacrolimus afecta la función renal a largo plazo y que los niveles de tacrolimus están relacionados de manera independiente con la nefrotoxicidad.

1.2. JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

Al establecer si hay asociación entre los niveles de tacrolimus, la incidencia de rechazo al injerto y los cambios en la TFG y en tal caso identificar el rango de niveles en el cual aumenta dicha incidencia, es posible determinar si es seguro apuntar a niveles más bajos de tacrolimus, con el fin de disminuir el riesgo de nefrotoxicidad y ERC a largo plazo, sin que se presenten más episodios de rechazo.

En un estudio previo realizado en esta misma población, se observó una incidencia de ERC de 10% luego de un tiempo mediano de seguimiento 43 meses postrasplante (2). Teniendo en cuenta que la exposición a tacrolimus es un factor modificable, si se comprueba la asociación con los niveles y se logra disminuir el nivel de exposición, se puede reducir esta incidencia.

En el mismo estudio, se estimó el periodo libre de rechazo a 5 años en 64,5% (IC 95% 56,3-71,6) (2). Al tener en cuenta la asociación de los niveles de tacrolimus con los episodios de rechazo, se puede optimizar el manejo inmunosupresor para disminuir la nefrotoxicidad sin aumentar el riesgo de rechazo. Además, si se documenta una relación entre estos factores, se puede optimizar este periodo libre de rechazo.

Los resultados del estudio se presentarán al grupo tratante del hospital participante, para hacer los ajustes necesarios en los protocolos de manejo de los pacientes con trasplante hepático para poder impactar en la morbimortalidad de los pacientes trasplantados y en futuros candidatos. De igual forma, otros centros de trasplante del país, se pueden beneficiar de los hallazgos teniendo en cuenta que es un medicamento inmunosupresor de uso frecuente.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo al injerto en pacientes con trasplante de hígado? ¿Cuál es la relación entre los niveles de tacrolimus y la TFG en pacientes con trasplante de hígado?

2. MARCO TEÓRICO

2.1. RECHAZO AL INJERTO

Por rechazo al órgano trasplantado se entiende la reacción inmunológica que se presenta por la presencia de un tejido extraño que puede resultar en disfunción o pérdida del injerto (13). El rechazo al injerto hepático comprende la inflamación principalmente de la vía biliar y el endotelio vascular que se genera por las diferencias genéticas entre el donante y el receptor (13). El rechazo puede ser agudo o crónico. El rechazo agudo se clasifica de acuerdo a los hallazgos histológicos en la denominada escala del Índice de Actividad de Rechazo “RAI” (por sus siglas en inglés) que evalúan el compromiso inflamatorio portal, biliar y del endotelio venular y permiten discriminar entre rechazo indeterminado, leve, moderado o severo (13). El rechazo crónico incluye pérdida de ductos y arteriopatía obliterativa (13).

Henley et al. (14) estudiaron la relación que existe entre los hallazgos histológicos y las alteraciones bioquímicas al comparar las biopsias realizadas en los primeros 180 días del trasplante hepático con el perfil hepático de cada paciente en el momento de la biopsia. Sin embargo no encontraron relación, ya que había pacientes con alteraciones de las pruebas hepáticas que tenían biopsia normal y pacientes con hallazgos anormales en las biopsias sin alteraciones en el perfil hepático. Sin embargo los autores resaltan que no pudieron evaluar la relación con el rechazo agudo no complicado, debido a que los pacientes evaluados presentaron otras alteraciones concomitantes con el rechazo como colestasis y necrosis isquémica.

Posteriormente, Abraham et al. (15) realizaron un estudio similar en el que compararon el perfil hepático del paciente con sus pruebas bioquímicas para construir curvas ROC. Los autores reportaron que las pruebas del perfil hepático tuvieron baja relación con los hallazgos histológicos porque el área bajo la curva no superó el 0.7 para ninguna prueba bioquímica.

Aunque los estudios sugerían que era necesaria realizar la biopsia hepática para el diagnóstico del rechazo agudo, no había consenso frente a la necesidad de tratar los casos de rechazo subclínico, es decir de rechazo confirmado por biopsia sin alteración del perfil hepático (16). Por eso Barlett et al (16) realizaron una revisión sistemática incluyendo 15 estudios para evaluar la historia natural del rechazo subclínico. De los pacientes evaluados (n=1566), el 67% de los pacientes (n=1048) presentaron biopsias sugestivas de rechazo agudo y de ellos, solo el 32% (n=331) presentaron perfil hepático normal. Como solo el 14% de los pacientes con rechazo

subclínico requirió tratamiento, los autores concluyen que es seguro dejar sin tratamiento a los pacientes con rechazo subclínico.

Para el diagnóstico de rechazo subclínico, en algunos centros se realizaban biopsias por protocolo, es decir en determinados momentos postrasplante (17). Sin embargo, como los estudios sugieren que los rechazos subclínicos no ameritan manejo, esta práctica ha disminuido y en la actualidad en la mayoría de centros se realizan biopsias hepáticas en caso de alteración bioquímica (4,17). Con ello se evitan los efectos adversos por la sobreinmunosupresión y el riesgo que genera un procedimiento invasivo como la biopsia hepática (4,16–18). Además las alteraciones que se documentan con la biopsia no se limitan a rechazo, si no que pueden estar relacionadas con recaída de la enfermedad primaria y complicaciones biliares, por lo que en estos casos se puede hacer diagnóstico con otros estudios menos invasivos, disminuyendo la necesidad de realizar biopsia hepática (17).

El riesgo de presentar rechazo agudo al injerto hepático es similar al riesgo del rechazo de otros órganos, con la diferencia que la respuesta al tratamiento es adecuada en la mayoría de los casos, ya que menos del 5% evolucionan a rechazo crónico o pérdida del injerto (4,6,13). El tratamiento de elección es el uso de corticoides obteniendo adecuada respuesta, ya que menos del 2% de los pacientes presentan rechazos corticorresistentes y el injerto se recupera sin fibrosis significativa y sin pérdida de la función del injerto (3,4).

2.2. TACROLIMUS Y MONITOREO DE NIVELES

El tacrolimus es el medicamento inmunosupresor de elección para el manejo de pacientes con trasplante hepático para evitar el rechazo al injerto (3,5). Con la introducción del tacrolimus, la incidencia de rechazo celular agudo ha disminuido (6). Además, el uso de tacrolimus, en comparación al uso de ciclosporina, disminuye el riesgo de desarrollar ERC posterior al trasplante hepático (19).

El monitoreo periódico de los niveles de tacrolimus hace parte del seguimiento a los pacientes postrasplante (7). Los niveles de tacrolimus se miden con el fin de ajustar la dosis del medicamento. El rango objetivo de niveles de tacrolimus varía entre centros, con un rango tan amplio que va desde 5 hasta 20 ng/ml y que también depende del tiempo desde el trasplante (6,11). Este rango fue extrapolado de estudios realizados en pacientes con trasplante renal (6).

El monitoreo periódico de los niveles de tacrolimus se realiza dada la variabilidad interindividual del medicamento (5). Esta variabilidad se debe en parte a la adherencia del paciente al tratamiento y a la interacción con otros medicamentos que recibe el paciente que afecten la absorción o el metabolismo del tacrolimus (20).

Rodríguez-Perálvarez et al. (6) realizaron un metaanálisis que incluyó 32 ensayos clínicos, en el cual no encontraron correlación entre los valores promedio de tacrolimus y los porcentajes de rechazo agudo al injerto hepático (r=11, p=0,49). Además, establecieron que la presencia de rechazo no afectaba la supervivencia del paciente ni del injerto. Sin embargo, resaltan que no es seguro disminuir los niveles de tacrolimus por debajo de 5 ng/ml en los primeros 12 meses del trasplante (6).

Staatz et al (7) llevaron a cabo un estudio para evaluar los efectos adversos al tacrolimus presentados en pacientes pediátricos con trasplante hepático. Los autores no observaron diferencias en los niveles promedio de tacrolimus entre los pacientes con y sin rechazo al injerto (3,6 vs 6,0 ng/ml, p=0,15). Sin embargo, documentaron niveles de tacrolimus más elevados en los pacientes que presentaron nefrotoxicidad (11,8 vs 6,1 ng/ml, p<0,0001), neurotoxicidad (15,1 vs 6,2 ng/ml, p=0,01) y diarrea (8,9 vs 6,0 ng/ml, p=002) con respecto a los que no presentaron estos eventos adversos.

Pollock et al (20) realizaron un análisis multivariado en población también pediátrica receptora de trasplante de órganos sólidos para evaluar la relación entre los niveles de tacrolimus y el rechazo al injerto. Los autores reportaron que la presencia de rechazo en los primeros seis meses de trasplante (OR=1,8 IC95% 1,1-3,0, p=0,001), los niveles bajos de tacrolimus (OR=1,9, IC95% 1,3-2,8, p=0,005) y la mayor variabilidad de tacrolimus en los seis meses previos al rechazo (OR=1,6, IC95% 1,1-2,1, p=0,02), estaban relacionados con un mayor riesgo de rechazo agudo tardío. De los pacientes estudiados, el 98% de los pacientes con menor variabilidad (menos de 2 desviaciones estándar) de los niveles de tacrolimus, tenían injerto funcional a los dos años en comparación con solo el 70% de los pacientes con mayor variabilidad (más de 2 desviaciones estándar).

Los estudios publicados sobre la relación entre los niveles de tacrolimus y el rechazo al injerto han mostrado resultados contradictorios por lo que se necesitan estrategias para optimizar los esquemas inmunosupresores (5). El Grupo de Estudio de Patología del Injerto Hepático Banff, quienes definieron los criterios RAI de rechazo agudo, en su consenso de 2012, llegaron a la conclusión que la mayoría de los pacientes con trasplante hepático estaban sobreinmunosuprimidos (4). Aunque mencionan que por eso algunos grupos disminuyen paulatinamente la inmunosupresión y otros llegan a suspenderla completamente, tampoco hay consenso frente a la mejor estrategia para el manejo de la inmunosupresión a largo plazo (4). Además se considera que no todos los pacientes se deben manejar igual, ya que los pacientes con autoinmunidad de base tienen riesgo de recaída de la enfermedad primaria con la suspensión de los inmunosupresores (4).

2.3. TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

De acuerdo a las Guías de Práctica Clínica para la Evaluación, Clasificación y Estratificación de la Falla Renal Crónica (K/DOQI, por sus siglas en inglés), la ERC se define como una tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m^2 por más de 3 meses (21). De acuerdo a las guías, la Enfermedad Renal Crónica se clasifica en estadio 1 a 5 según el valor de la TFG.

La disfunción renal es la complicación más frecuente del trasplante hepático (7). Se estima que entre un 18 y 27% de los pacientes con trasplante hepático desarrollan enfermedad renal a los cinco años postrasplante y que alrededor de un 10% de los pacientes progresan a ERC severa luego de 10 años del trasplante hepático con un riesgo atribuible de mortalidad del 13% (6,10–12). Al comparar la incidencia acumulada de ERC entre los pacientes con trasplante de órganos diferentes a riñón, solo los pacientes con trasplante de intestino tiene un riesgo mayor (19).

De los principales factores que influyen en la ERC, se encuentra el uso de inhibidores de calcineurina (7,11,19). Se cree que el uso prolongado de inhibidores de calcineurina reducen el flujo sanguíneo al riñón y favorecen la fibrosis intersticial lo que conlleva a nefrotoxicidad (12). De hecho, la exposición temprana a tacrolimus afecta la función renal a largo plazo (6).

El metaanálisis previamente mencionado (6) también incluyó 32 estudios observacionales a partir de los cuales se realizó un análisis multivariado encontrando que los niveles de tacrolimus están relacionados de manera independiente con la nefrotoxicidad (OR=1,27, p<0,001).

Ojo et al (19) realizaron un estudio en 69321 receptores de injertos no renales, para evaluar la incidencia acumulada de ERC. Del grupo estudiado, 39849 pacientes eran trasplantados hepáticos y en este grupo se encontró que la incidencia acumulada a los cinco años era de 15,8%. Además del uso de inhibidores de calcineurina, se identificaron otros factores que contribuyen con la nefrotoxicidad, a saber una serología positiva para Hepatitis C pretrasplante (RR=1,15, IC95% 1,08-1,23, p<0,001) y los antecedentes de hipertensión (RR=1,18, IC95%1,10-1,26, p<0,001) y diabetes (RR=1,42, IC95% 1,33-1,51, p<0.001) previo al trasplante.

O'Riordan et al (12) realizaron un estudio en 230 pacientes receptores de trasplante hepático, encontrando que a los cinco años posterior al trasplante el 71,11% tenían un TFG menor a 60 ml/min. La incidencia acumulada a los 10 años del trasplante para los diferentes estadios de ERC fue: 53,71% para estadio 2, 56,77% para estadio 3, 6,11% para estadio 4 y 2,62% para estadio 5. En el seguimiento postrasplante, seis pacientes recibieron trasplante renal. De los factores relacionados con el desarrollo de ERC, encontraron relación estadísticamente significativa con sexo femenino (OR=7,84, IC95% 2,04-30,08, p<0,005), edad (OR 1,08, IC95% 1,02-1,14, p=0,01), aumento en la TFG en el primer año postrasplante

(OR=0,90, IC95% 0,85-0,95 p<0,05), aumento de la creatinina en los primeros 6 meses postrasplante (OR=1,05, IC95% 1,02-1,08, p=0,001) y proteinuria pretrasplante (OR=7,48, IC95% 1,04-53,97, p<0,05). El uso de tacrolimus se asoció con un menor riesgo de desarrollar ERC en comparación con el uso de ciclosporina (OR=0,31, IC95% 0,01-0,98, p<0,05).

Para evaluar la función renal posterior al trasplante hepático, se hace seguimiento periódico con creatinina para estimar la TFG utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault y MDRD4[1], que contemplan la edad, la raza y el valor de creatinina, obteniendo resultados comparables (3,11). Ambas son estimaciones indirectas de la TFG ya que los métodos diagnósticos directos, como la depuración de iotalamato, son procedimientos costosos y dispendiosos por lo que no se realizan de rutina (10,22). Recientemente se introdujo otra fórmula para la estimación de la TFG denominada CKD-EPI que tiene la ventaja que para valores mayores de TFG, tiene mejor correlación con los métodos directos (23).

[1] Por sus siglas en inglés (Modification of Diet in Renal Disease Study).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓSTESIS CONCEPTUAL

Los niveles de tacrolimus se asocian con los cambios en la TFG pero no con la presencia de rechazo agudo clínico al injerto hepático.

3.2. HIPÓTESIS OPERACIONAL

3.2.1. Hipótesis Nula

- Los niveles de tacrolimus son independientes de la presencia de rechazo agudo al injerto hepático en pacientes con trasplante hepático.

- Los niveles de tacrolimus son independientes de los cambios en la TFG en pacientes con trasplante hepático.

3.2.2. Hipótesis Alterna

Existe relación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo al injerto y/o los cambios en la TFG en pacientes con trasplante hepático.

3.3. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la relación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo al injerto hepático en pacientes con trasplante hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología (FCI-IC).

- Determinar la relación entre los niveles de tacrolimus y la TFG en pacientes con trasplante hepático realizado en la FCI-IC.

3.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

i. Describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas de la población de estudio

ii. Determinar si los niveles de tacrolimus influyen en la aparición de rechazo agudo y/o en los cambios de la TFG.

iii. Determinar la relación entre los niveles de tacrolimus y los desenlaces (rechazo agudo al injerto hepático, TFG) ajustando por otros factores demográficos, clínicos y bioquímicos.

4. METODOLOGÍA

4.1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de tipo cuantitativo.

4.2. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, tipo cohorte histórica, partiendo del momento del trasplante hasta el último control médico registrado hasta Diciembre de 2015.

4.3. POBLACIÓN

Los pacientes adultos que por su condición de base requirieron trasplante hepático y que por su ubicación geográfica y convenio de seguridad social accedieron a los servicios de la FCI-IC en el periodo comprendido entre 2009 y 2014. Se estudiará toda la población del periodo que cumpla los criterios de elegibilidad del estudio.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con edad igual o mayor a 18 años, con trasplante hepático realizado en la FCI-IC entre 2009 y 2014 con esquema de inmunosupresión basado en tacrolimus desde el primer mes postrasplante.

4.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con trasplante previo, combinado o ERC pretrasplante.

4.6. PLAN DE ANÁLISIS

4.6.1. Descripción de variables

Las variables que se tuvieron en cuenta fueron:

- Demográficas: sexo, fecha de nacimiento, raza.

- Clínicas: indicación del trasplante, antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome hepatorrenal y ascitis, fecha del trasplante y fecha de cada control postrasplante, peso, talla, superficie corporal, índice de masa corporal, tipo de tacrolimus, dosis de tacrolimus, uso de micofenolato, corticoide o everolimus, resultado de biopsias hepáticas.

- Bioquímicas: alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total, bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, creatinina, nitrógeno ureico y niveles de tacrolimus.

Para los análisis bivariado y multivariado: la variable de exposición fue los niveles de tacrolimus que se miden periódicamente y los desenlaces fueron la presencia de rechazo agudo al injerto hepático y los cambios en la TFG. La información detallada de las variables se describe en el **Anexo 1.**

4.6.2. Análisis Univariado

Las características clínicas, en caso de ser variables categóricas, se presentaron como frecuencias relativas y absolutas, mientras que aquellas cuantitativas y bioquímicas se describieron utilizando la media con desviación estándar o mediana con el respectivo rango intercuartílico (RIQ) dependiendo del cumplimiento del supuesto de normalidad de los datos, evaluado utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. Además, se estimó el tiempo mediano de seguimiento, la sobrevida de la población de estudio y la incidencia acumulada de ERC por Kaplan Meier.

4.6.3. Análisis Bivariado

Para cada paciente, se estimó la TFG por los siguientes métodos: Cockcroft, MDRD4 y CKD-EPI. Se compararon los resultados obtenidos a partir de la aplicación de cada fórmula por medio de un Análisis de Varianza (ANOVA) y los análisis post Hoc se hicieron con Bonferroni. Posteriormente se clasificaron los pacientes de acuerdo al grado de ERC, según la estimación de TFG con cada fórmula.

Para establecer la asociación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo o los cambios en la TFG, se realizó un análisis bivariado utilizando modelos mixtos simples. Para el desenlace de rechazo se utilizó un análisis con regresión logística y para el desenlace de TFG se utilizó una aproximación con regresión lineal.

Para el primer desenlace, se estimaron tres modelos: uno con rechazo clínico entendido como tanto ALT como AST mayor a 70 y otro modelo con rechazo clínico entendido como al menos una de las dos enzimas (ALT o AST) mayor a 70 y el último con rechazo confirmado por biopsia. Para el segundo desenlace, se construyeron tres modelos, estimando la TFG por Cockcroft, MDRD4 y CKD-EPI, respectivamente.

Adicionalmente, se realizó una comparación de las características entre los pacientes que contaban con biopsia hepática y los que no tenían biopsia, utilizando las pruebas Chi-cuadrado para las variables cualitativas y Mann Whitney para las cuantitativas dado la distribución heterogénea de los datos.

4.6.4. Análisis Multivariado

Para ajustar la relación entre los niveles de tacrolimus y cada desenlace teniendo en cuenta otros factores, se realizó análisis multinivel con dos niveles; uno correspondiente al individuo y el segundo a los controles periódicos que se realizaron durante el tiempo de seguimiento. En los modelos, se tuvieron en cuenta como principal variable de exposición los niveles de tacrolimus que pueden variar en el tiempo de seguimiento y como covariables se incluyeron las características demográficas, clínicas y bioquímicas evaluadas en cada control médico.

Los modelos con desenlace de rechazo se ajustaron por sexo, edad, indicación de trasplante y uso de otros medicamentos inmunosupresores. Como la edad no cumplió el supuesto de monoticidad (**Anexo 2**) se categorizó en tres grupos: menores de 40 años, de 40 a 59 años y 60 años o más.

Los modelos con desenlace de TFG se ajustaron por indicación de trasplante, antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome hepatorrenal y ascitis, y uso de otros medicamentos inmunosupresores. La edad y el sexo no fueron incluidos ya que se utilizaron en las fórmulas para estimar la TFG.

4.7. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

4.7.1. Fuentes de información

Para el estudio, se utilizaron dos fuentes secundarias: la historia clínica de cada paciente y la base de datos del servicio de trasplantes.

4.7.2. Instrumento de recolección de la información

Para el presente estudio, se diseñó una base de datos en Excel en la que se registraron los antecedentes y las variables demográficas de cada paciente. Las variables demográficas, clínicas y bioquímicas, previamente definidas, se incluyeron desde el momento del trasplante hasta el último control realizado con fecha límite 31 de Diciembre de 2015.

4.8. PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para el estudio se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes llevados a trasplante hepático en la FCI-IC. Además, se utilizó la base de datos de la Unidad de Trasplantes que fue diseñada a partir de los criterios de Opelz et al. para la realización de la Base Mundial de Receptor de Trasplante de Órganos Sólidos[2]. En esta base, se registra la información relacionada con medicamentos administrados con sus respectivas dosis, estudios complementarios realizados, incluyendo laboratorios de perfil hepático, función renal, niveles de inmunosupresor y reportes de biopsias hepáticas para cada uno de los pacientes trasplantados en la FCI-IC.

4.8.1. Control de errores y sesgos

Por la naturaleza retrospectiva del estudio y dado que se basa en fuentes información secundaria, se puede presentar sesgo de información. Para controlar este sesgo, durante el proceso de recolección se consultaron dos fuentes (base de datos e historias clínicas) y se verificó la información con los registros del laboratorio y de patología para evitar mala clasificación en la exposición y el desenlace respectivamente.

Por otra parte, como en la institución no se realizan biopsias hepáticas por protocolo, no todos los pacientes cuentan con este resultado. Entonces puede haber pacientes que cursaron con un rechazo subclínico y no se les realizó biopsia hepática.

En cuanto a los posibles sesgos de confusión, teniendo en cuenta que los cambios en la TFG se pueden deber a otros factores fuera de la nefrotoxicidad asociada al tacrolimus, se controló por variables clínicas potencialmente confusoras, como antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial. Además, también se controlaron otras posibles variables mediante los criterios de exclusión del estudio.

[2] Se puede consultar en URL: http://www.ctstransplant.org/

4.8.2. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

Se diseñó una base de datos en Excel utilizando campos validados para evitar errores en la digitación, utilizando la codificación apropiada para variables cualitativas y categorización de variables cuantitativas. Previo al análisis de los datos, se verificó su consistencia y coherencia. Al detectar valores extremos, se verificó nuevamente con la historia del paciente que el registro estuviera correcto. Los análisis se llevaron a cabo en el paquete estadístico Stata versión 13.0, con licencia para la Universidad del Rosario.

4.9. PLAN DE DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los hallazgos del estudio se socializarán al grupo de trasplantes de la FCI-IC. Además se presentarán como ponencia y/o póster en un evento con memorias ISBN o ISSN y en formato de artículo a una revista indexada.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En la Resolución 008430 de 1993, se establecen las normas para la investigación en salud, y en el artículo 11 se clasifican los estudios de acuerdo al riesgo. Dado que en el presente estudio no hay contacto directo con los participantes o intervención alguna si no que se trata de un estudio retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas, se considera un estudio sin riesgo.

En esta investigación se respetó el principio de autonomía, al solicitar al Comité de Ética de la FCI-IC la evaluación del protocolo y su aval para poder iniciar el estudio y poder acceder a las historias clínicas requeridas para el desarrollo del mismo (24).

Teniendo en cuenta el principio de beneficencia, el estudio buscó estrategias para mejorar los desenlaces adversos que se pueden presentar postrasplante. De igual forma, se partió del principio de no maleficencia, de modo que antes de cambiar las prácticas actuales con la inmunosupresión, se hizo un estudio que permita dar evidencia si es necesaria cambiar las prácticas actuales en la Unidad de Trasplantes (24). Por eso se tiene en cuenta tanto el desenlace de rechazo como el de deterioro de función renal para buscar encontrar un balance de riesgos que beneficie el paciente, sin aumentar la probabilidad de desarrollar cualquiera de los dos eventos.

Por requerir información médica confidencial de los pacientes estudiados, los investigadores se comprometieron a mantener el secreto profesional. Además, en todas las fases de la investigación, desde su ejecución hasta la divulgación de los resultados, se salvaguardará la identidad de los participantes.

6. RESULTADOS

6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Durante el período de estudio, 254 pacientes recibieron trasplante hepático, de los cuales 120 cumplieron con los criterios de elegibilidad. El proceso de selección de la población se ilustra en la **Figura 1**. Para cada paciente se incluyó un promedio de 22 controles para un total de 2578 observaciones.

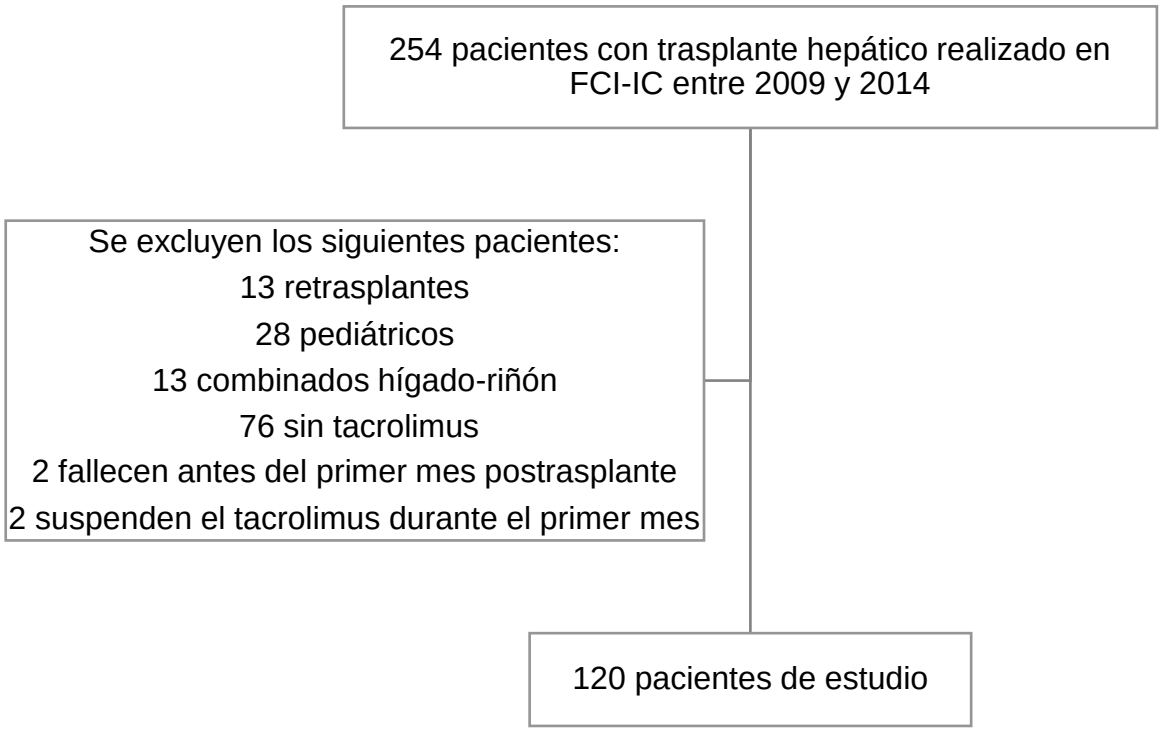


Figura 1. Proceso de selección de la población de estudio

Las características de la población de estudio se resumen en la **Tabla 1**. Los pacientes fueron de predominio mujeres (52.5%), con una edad mediana de 54 años (43-61 años), mayoritariamente hispanos (99%), principalmente sometidos a trasplante hepático por cirrosis por hepatitis virales o cirrosis de origen alcohólico, con ascitis como una complicación frecuente. Al momento del trasplante, el 20.8% de los pacientes cursaban con Diabetes mellitus y el 12.5% presentaban Hipertensión Arterial.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

Variables	n (%)
Sexo (femenino)	63 (52,5)
Edad al momento del trasplante, mediana (RIQ)	54 (43-61)
Indicación del trasplante	
Cirrosis por Hepatitis Virales	22 (18,3)
Cirrosis Alcohólica	22 (18,3)
Cirrosis Biliar Primaria	16 (13,3)
Cirrosis Autoinmune	12 (10,0)
Otras*	48 (40,0)
Antecedentes	
Diabetes Mellitus	25 (20,8)
Hipertensión Arterial	15 (12,5)
Sindrome Hepatorrenal	8 (6,7)
Ascitis	72 (60,0)
Número de pacientes trasplantados por año	
2009	15 (12,5)
2010	11 (9,2)
2011	23 (19,2)
2012	23 (19,2)
2013	20 (16,7)
2014	28 (23,3)

*Otras indicaciones: cirrosis criptogénica, falla hepática aguda, neoplasia maligna, esteatohepatitis, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante primaria y enfermedades metabólicas

En el primer mes postrasplante, el manejo más frecuente (n=107, 88,4%) fue tacrolimus estándar, micofenolato y prednisolona con lo cual la mayoría de los pacientes tenía un perfil hepático y una función renal dentro de límites normales (**Tabla 2**). El 50% de los pacientes manejaba una dosis diaria que oscilaba entre los 7 y los 12 mg. Según el peso, todos los pacientes tenían una dosis entre 0,05 y 0,33 mg/kg.

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes al primer mes postrasplante

Inmunosupresores	
Tacrolimus estándar	112 (93,3)
Tacrolimus XL	8 (6,7)
Micofenolato	115 (95,8)
Corticoides	116 (96,7)
Everolimus	3 (2,5)
Dosis diaria tacrolimus (mg), mediana (RIQ)	9 (7-12)
Peso (kg), media (DE)	63,3 (13,3)
Talla (cm), mediana (RIQ)	163 (155-170)
Superficie corporal (m^2), media (DE)	1,69 (0,21)
Índice de masa corporal (kg/m^2), mediana (RIQ)	23,5 (21,1-25.7)
Variables Bioquímicas, mediana (RIQ)	
ALT (U/l)	29 (19-45)
AST (U/l)	17 (13-22)
Bilirrubina total (mg/ml)	0,8 (0,5-1,1)
Bilirrubina directa (mg/ml)	0,3 (0,2-0,5)
Fosfatasa alcalina (U/l)	98 (76-126)
Creatinina (mg/dl)	1,0 (0,8-1,2)
Nitrógeno ureico (mg/dl)	21 (17-27)
Niveles de tacrolimus (ng/ml)	9,9 (7,4-12,6)
Función renal, media (DE)	
Cockcroft (ml/min)	70,5 (24,7)
MDRD4 (ml/min/1.73 m^2)	79,4 (27,1)
CKD-EPI (ml/min/1.73 m^2)	79,9 (25,2)

El tiempo mediano de seguimiento fue de 38 meses (21-57 meses). La supervivencia de la población de estudio al año fue 95,8% (IC95% 90,2-98,2%), a los tres años 91,7% (IC95% 84,4-95,6) y a los cinco años 84,3% (IC95% 71,4-91,8%) (**Figura 2**).

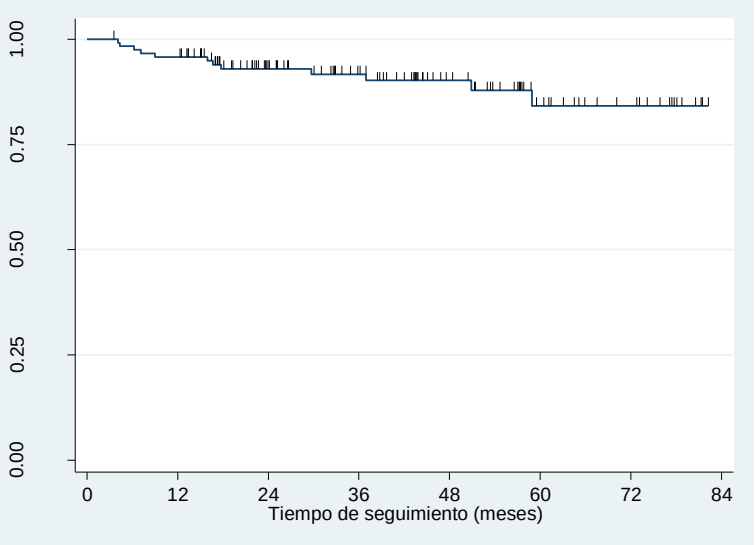


Figura 2. Supervivencia de la población de estudio

Se estimó la incidencia acumulada de ERC por cada método, teniendo en cuenta una TFG<60 por más de 3 meses (**Tabla 3**). La estimación de la incidencia es mayor con Cockcroft que con las otras dos fórmulas. De hecho, al comparar el promedio de todas las estimaciones de la TFG a lo largo del seguimiento de todos los pacientes por los tres métodos, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre Cockcroft y las otras dos fórmulas (p<0,001) pero las diferencias entre MDRD4 y CKD-EPI no fueron significativas (p=0,07) (**Tabla 4**).

Tabla 3. Incidencia acumulada de ERC por las tres fórmulas para estimar la TFG

	Incidencia Acumulada					
Estimación TFG	1 año		3 años		5 años	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Cockcroft	16,1	10,6-24,1	27,3	19,6-37,2	36,3	26,1-49,0
MDRD4	8,5	4,7-15,2	14,1	8,6-22,5	27,3	17,4-41,2
CKD-EPI	7,7	4,1-14,3	13,4	8,0-21,7	26,7	16,9-40,7

Tabla 4. Comparación de las estimaciones de TFG con cada ecuación por Bonferroni

Estimación TFG	**Diferencia de medias**	**IC95% (LI)**	**IC95% (LS)**	**p**
Cockcroft –MDRD4	-4,01	-5,39	-2,62	<0,001
Cockcroft – CKD-EPI	-2,75	-4,14	-1,37	<0,001
MDRD4 – CKD-EPI	1,25	-0,06	2,57	0,07

Abreviaturas – IC95%: Intervalo de confianza del 95%, LI: límite inferior, LS: límite superior

De los pacientes que desarrollaron ERC, la mayoría estaba en estadio 3 (**Tabla 5**). De los pacientes clasificados en estadio 4 y 5, un paciente se encontraba en prediálisis y en lista de espera para trasplante renal con nefropatia crónica en estadio avanzado y esclerosis arterial con hialinosis severa confirmada por biopsia mientras que otra paciente entró en diálisis y falleció en falla multiorgánica (incluyendo insuficiencia hepática y renal). Sin embargo no era candidata a retrasplante por problemas de adherencia.

Tabla 5. Grado de ERC por los tres fórmulas para estimar la TFG

	Estadio de ERC			
Estimación TFG	Normal	3	4	5
Cockcroft, n(%)	87 (71,9)	29 (24,0)	5 (4,1)	0 (0,0)
MDRD4, n(%)	100 (82,6)	17 (14,0)	3 (2,5)	1 (0,8)
CKD-EPI, n(%)	100 (82,6)	17 (14,0)	2 (1,7)	3 (2,5)

6.2. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE TACROLIMUS Y RECHAZO CLÍNICO

En ninguno de los dos modelos de rechazo clínico, de acuerdo a las definiciones previamente establecidas, se encontró asociación estadísticamente significativa con los niveles de tacrolimus (OR 1,02, IC95% 0,98-1,06, p=0,26 y OR=1,01, IC95% 0,97-1,05, p=0,57) (**Tabla 6**). Incluso al realizar el ajuste por las variables previamente seleccionadas, la relación no fue estadísticamente significativa (OR 1,03, IC95% 0,99-1,07, p=0,21 y OR=1,02, IC95% 0,98-1,07, p=0,28) (**Tabla 6**).

En ambos modelos, hay una relación estadísticamente significativa entre el antecedente de hepatitis virales y la presencia de rechazo sugiriendo que este antecedente es un factor de riesgo para el rechazo (OR 77.0, IC95% 8,51-697,27, p<0,001 y OR=56.37, IC95% 7,17-443,33, p<0,001) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Relación entre Niveles de Tacrolimus y Rechazo Clínico

Variable	Rechazo Clínico 1 (ALT y AST > 70)				Rechazo Clínico 2 (ALT y/o AST > 70)			
	OR	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p	OR	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p
Modelo sin ajustar								
Niveles	1,02	0,98	1,06	0,26	1,01	0,97	1,05	0,57
Modelo ajustado								
Niveles	1,03	0,99	1,07	0,21	1,02	0,98	1,07	0,28
Sexo(masculino)	0,54	0,17	1,65	0,28	0,46	0,14	1,48	0,19
Edad								
40-60	0,95	0,28	3,18	0,93	0,96	0,27	3,40	0,95
>60	0,91	0,21	3,98	0,90	0,92	0,20	4,23	0,92
Indicación								
Autoimmune	6,89	0,48	98,11	0,16	4,86	0,36	64,93	0,23
CBP	12,3	0,98	155,47	0,05	8,43	0,73	97,39	0,09
Virales	77,0	8,51	697,27	<0,001	56,37	7,17	443,33	<0,001
Otra	8,03	0,90	71,67	0,06	4,98	0,64	38,94	0,13
Micofenolato	0,92	0,52	1,62	0,77	0,91	0,52	1,59	0,75
Corticoides	1,54	0,95	2,49	0,08	1,15	0,72	1,84	0,57
Everolimus	2,60	1,16	5,84	0,02	2,79	1,26	6,20	0,01

Abreviaturas – IC95%: Intervalo de confianza del 95%, LI: límite inferior, LS: límite superior
Categorías de referencia – edad: <40, indicación: cirrosis alcohólica

6.3. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE TACROLIMUS Y TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

Si bien en los modelos que evaluaron la asociación entre los niveles de tacrolimus y la TFG, estimada por las tres ecuaciones, los coeficientes de asociación varían, todos mostraron una relación estadísticamente significativa indicando que mayores niveles de tacrolimus se asocian con una disminución en la TFG (p<0,001) (**Tabla 7**). Por cada aumento en 1 ng/ml de los niveles de tacrolimus, la TFG disminuye en promedio entre 0,18 y 0,64, de acuerdo a los intervalos de confianza de las tres estimaciones (**Tabla 7**).

Al ajustar los modelos por factores previamente reconocidos que afectan las función renal, no solo se mantuvo la significancia estadística, si no que en todos los casos el coeficiente aumentó de modo que por cada incremento de 1 ng/ml en los niveles de tacrolimus, la TFG disminuyó en promedio entre 0,25 y 0,82 (p<0,001) (**Tabla 7**). De las variables incluidas en el modelo, el uso de corticoides se asocia con una mayor TFG, lo cual se mantiene en los tres modelos, sugiriendo que es un factor protector, ya que los pacientes con corticoides tienen en promedio entre 1,95 y 6,84 puntos más de TFG con respecto a los pacientes sin corticoides (p<0,001). Sin embargo, el uso de micofenolato y everolimus tiene un impacto negativo en la TFG pero la relación no fue estadísticamente significativa en todos los modelos.

Tabla 7. Relación entre Niveles de Tacrolimus y Tasa de Filtración Glomerular

Variable	Cockcroft				MDRD 4				CKD-EPI			
	β	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p	β	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p	β	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p
Modelo sin ajustar												
Niveles	-0,38	-0,57	-0,18	<0,001	-0,44	-0,64	-0,25	<0,001	-0,45	-0,60	-0,30	<0,001
Modelo ajustado												
Niveles	-0,45	-0,66	-0,25	<0,001	-0,62	-0,82	-0,42	<0,001	-0,57	-0,73	-0,41	<0,001
Indicación												
Autoinmune	6,58	-9,45	22,60	0,42	-0,44	-15,13	14,25	0,95	4,42	-9,79	18,64	0,54
CBP	-3,60	-18,61	11,40	0,64	-5,47	-19,23	8,28	0,44	-1,68	-14,99	11,64	0,81
Virales	0,87	-8,29	13,90	0,90	3,49	-8,45	15,44	0,57	3,34	-8,19	14,88	0,57
Otra	3,06	-8,62	14,42	0,60	3,14	-7,28	13,56	0,56	4,02	-6,06	14,10	0,44
DM	-6,15	-16,71	4,40	0,25	-5,50	-15,19	4,18	0,27	-8,41	-17,77	0,96	0,08
HTA	-1,53	-14,31	11,25	0,81	-3,25	-14,97	8,46	0,59	-2,84	-14,19	8,49	0,62
HR	-8,53	-24,80	7,75	0,30	-4,45	-19,39	10,49	0,56	-7,07	-21,52	7,38	0,33
Ascitis	-5,22	-13,72	3,28	0,23	-7,54	-15,34	0,25	0,06	-6,01	-13,55	1,53	0,12
Micofenolato	-2,84	-5,27	-0,41	0,02	1,28	-1,17	3,74	0,31	2,24	0,32	4,16	0,02
Corticoides	3,80	1,95	5,64	<0,001	5,04	3,25	6,84	<0,001	2,80	1,40	4,21	<0,001
Everolimus	-3,45	-7,05	0,16	0,06	-1,41	-5,01	2,18	0,44	-0,43	-3,25	2,39	0,77

Abreviaturas – β: coeficiente, IC95%: Intervalo de confianza del 95%, LI: límite inferior, LS: límite superior
Categorías de referencia – edad: <40, indicación: cirrosis alcohólica

6.4. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE TACROLIMUS Y RECHAZO CONFIRMADO POR BIOPSIA

De los pacientes evaluados, 56 contaban con biopsia hepática. En este grupo, tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo confirmado por biopsia (p=0,24) (**Tabla 8**).

Sin embargo, al realizar el ajuste por las demás variables, la relación alcanzó la significancia estadística, indicando que los pacientes con niveles bajos están en mayor riesgo de rechazo que los pacientes con niveles altos (OR 1,40, IC95% 1,02-1,92, p=0,04). A diferencia del rechazo clínico, el antecedente de hepatitis virales dejó de ser significativo en el modelo.

Tabla 8. Relación entre Niveles de Tacrolimus y Rechazo confirmado por biopsia

Variable	Rechazo confirmado por biopsia			
	OR	IC95% (LI)	IC95% (LS)	p
Modelo sin ajustar				
Niveles	1,13	0,92	1,38	0,24
Modelo ajustado				
Niveles	1,40	1,02	1,92	0,04
Sexo (masculino)	1,90	0,33	10,95	0,47
Edad				
40-60	1,01	0,18	5,75	0,99
>60	15,08	0,73	311,80	0,08
Indicación				
Autoimmune	0,50	0,01	20,80	0,71
CBP	0,99	0,04	23,79	0,99
Hepatitis Virales	0,47	0,02	12,91	0,66
Otra	0,59	0,03	12,00	0,73
Micofenolato	0,11	0,004	2,83	0,18
Corticoides	1,50	0,29	10,42	0,63
Everolimus	0,11	1,16	5,84	0,34

Abreviaturas – IC95%: Intervalo de confianza del 95%, LI: límite inferior, LS: límite superior
Categorías de referencia – edad: <40, indicación: cirrosis alcohólica

Como no todos los pacientes contaban con biopsia hepática, se realizó una comparación de las características demográficas y clínicas entre los pacientes con y sin biopsia hepática que se resumen en la **Tabla 9**. Hay diferencias estadísticamente significativas en la edad y el sexo. Las diferencias en la indicación del trasplante están en el límite de la significancia estadística.

Tabla 9. Comparación de los pacientes con y sin biopsia hepática

Variable, n (%)	Con biopsia (n=56)	Sin biopsia (n=65)	p*
Sexo (femenino)	21 (37,5)	42 (64,6)	0,003
Edad al momento del trasplante, mediana (RIQ)	50 (39-60)	55 (43-61)	0,039
Indicación			0,08
Cirrosis por Hepatitis Virales	15 (26,8)	8 (12,3)	
Cirrosis Alcohólica	5 (8,9)	17 (26,2)	
Cirrosis Biliar Primaria	8 (14,3)	8 (12,3)	
Cirrosis Autoinmune	5 (8,9)	7 (10,8)	
Otras	23 (41,1)	25 (38,5)	
Antecedentes			
Diabetes Mellitus	10 (17,9)	15 (23,1)	0,48
Hipertensión Arterial	4 (7,1)	11 (16,9)	0,10
Síndrome Hepatorrenal	2 (3,6)	6 (9,2)	0,38
Ascitis	32 (57,1)	40 (61,5)	0,91

*Las comparaciones se hicieron con la prueba Chi cuadrado para todas las variables a excepción de la edad en la que se utilizó Mann Whitney

7. DISCUSIÓN

En la actualidad, la sobrevida de los pacientes con trasplante hepático ha mejorado, sin embargo hay mayor preocupación por las complicaciones tardías, como la ERC, y mayor riesgo de desarrollarlas (4,12,22,25). Además por la disfunción renal postrasplante, los pacientes muchas veces requieren conversiones en la inmunosupresión para evitar mayor deterioro (25). Al identificar los factores potencialmente modificables que afectan la función renal, se pueden diseñar estrategias para controlarlos y así evitar la progresión a ERC. Es por ello que se evaluó la relación de los niveles de tacrolimus, principal inmunosupresor utilizado en pacientes con trasplante hepático, para determinar el impacto en la función renal, sin desconocer que la principal función del medicamento es evitar el rechazo al injerto (6).

En el estudio actual, se identificó que los niveles de tacrolimus eran independientes de la presencia de rechazo agudo clínico, incluso al ajustar por otras covariables. Cabe resaltar que cuando el diagnóstico del rechazo agudo fue clínico, se puede estar sobrediagnósticando el evento, ya que puede haber falsos positivos, en especial en casos de recaída de la enfermedad primaria. Sin embargo, incluso con la sobrestimación del rechazo, no se encontró relación con la exposición a los niveles de tacrolimus.

Estos hallazgos son similares a los reportados por los estudios previamente mencionados que tampoco mostraron asociación entre los niveles de tacrolimus y la presencia de rechazo agudo (6,7,20). Los estudios previos se realizaron en otros países y utilizaron aproximaciones metodológicas diferentes, tratándose de estudios de casos y controles en poblaciones pediátricas y una revisión sistemática y sin embargo hay consistencia en los hallazgos. Aun cuando en el modelo de rechazo confirmado por biopsia se alcanzó una significancia estadística, hay que resaltar que no todos los pacientes contaban con este estudio y este grupo no es una muestra representativa de la población de estudio.

El antecedente de hepatitis viral fue significativa en el modelo de rechazo clínico y se considera que más que un factor de riesgo para rechazo, es porque estos pacientes presentan con frecuencia recaída de la enfermedad primaria. En un estudio previo en la misma población, se estimó el periodo libre de recaída de la enfermedad primaria a los 5 años en 71,5%, donde la mitad de los pacientes con recaída tenían antecedente de cirrosis por Virus C (2). En el modelo de rechazo confirmado por biopsia, se pierde esta asociación, ya que la patología puede discriminar entre rechazo agudo y recaída de la enfermedad.

Por el contrario, en el estudio se encontró una relación inversa entre los niveles de tacrolimus y la TFG. Si bien la relación entre los niveles de tacrolimus y la TFG fue estadísticamente significativa, tiene bajo impacto clínico, pues en los tres modelos la TFG disminuye menos de un punto por cada incremento en 1 ng/ml de los niveles del medicamento; este cambio no conllevaría ni siquiera a un cambio de estadio de ERC, teniendo en cuenta que la TFG basal fue estimada entre 70 y 78 dependiendo de la ecuación.

A diferencia de la consistencia con los hallazgos para el otro desenlace, los estudios previos no muestran la misma relación entre los niveles de tacrolimus y la función renal. Incluso las estimaciones de la prevalencia de una TFG disminuida varían de una rango tan amplio que va desde 18.1% hasta 71.1%. Además llama la atención que factores previamente descritos que afectan la función renal como los antecedentes de hepatitis C, diabetes e hipertensión arterial, no fueron significativos en el modelo (10,19). Es incluso más llamativo cuando la prevalencia de estas entidades fue mayor que la de los otros estudios (12,19,26).

Las diferencias en los hallazgos pueden explicarse porque las poblaciones de los demás estudios fueron con pacientes más jóvenes, que incluían pacientes de otras razas y con inmunosupresores diferentes al tacrolimus. Por lo anterior puede haber un deterioro más marcado de la función renal y los factores mencionados pueden tener mayor impacto.

Aunque con las estimaciones de la TFG por las tres fórmulas se encontró relación con los niveles de tacrolimus, por Cockcroft el diagnóstico de ERC fue mayor, incluso cuando por Cockcroft hubo menos estimaciones, ya que no se contaba con el registro del peso del paciente en todos los controles. Por este método, tres pacientes no tuvieron función renal normal en ningún momento posterior al trasplante y otro paciente solo tuvo TFG > 60 estimada por CKD-EPI. De los 34 pacientes que fueron clasificados con ERC por Cockcroft, solo 19 de ellos cumplían los criterios, al estimar la TFG por MDRD4 y CKD-EPI. Llama la atención que 10 de estos pacientes fueron clasificados más tempranamente por Cockcroft, en promedio 10 meses antes que con los otros métodos, lo que puede sugerir un diagnóstico temprano. Sin embargo con los tres métodos la clasificación del grado de ERC fue similar.

Karie-Guiges et al (26) determinó la prevalencia de ERC luego de cinco años de seguimiento postrasplante estimando la TFG por MDRD4. Al igual que en el estudio actual, los pacientes que desarrollaron ERC se encontraban principalmente en estadio 3. Sin embargo encontraron que el uso de micofenolato era un factor protector y este estudio sugiere que este medicamento tiene un efecto nocivo, aunque no hubo consistencia en los diferentes modelos. De todas formas, en ese

estudio incluyeron pacientes menores, donde algunos fueron manejados con ciclosporina en vez de tacrolimus, y que tenían una TFG basal mayor a la del estudio actual, lo que puede explicar las diferencias observadas.

En ninguno de los estudios mencionados, identifican el uso de corticoides como un factor protector, hallazgo consistente en los tres modelos de TFG en el presente estudio. Sin embargo, el uso de este medicamento es más frecuente en los primeros meses postrasplante, por lo que esta asociación puede deberse a que se emplea antes de que se presente un deterioro en la función renal.

El presente estudio utilizó una aproximación de análisis multinivel que facilita la evaluación ya que incluye todas las mediciones que se le realizan al paciente a lo largo del seguimiento. De esta manera se puede evaluar la evolución del paciente para determinar el efecto que tiene la exposición al tacrolimus, teniendo en cuenta que los niveles del medicamento no son constantes en el tiempo. Además tiene la ventaja que la TFG se estimó por diferentes métodos obteniendo consistencia en los resultados con respecto a la asociación de la función renal y la exposición a tacrolimus. Sin embargo, las tres valoraciones son medidas indirectas de la TFG ya que en los pacientes no se realiza de rutina métodos diagnósticos directos por tratarse de procedimientos costosos y dispendiosos (10,22,26).

Dentro de las limitaciones del estudio, está su naturaleza retrospectiva por lo que los datos fueron tomados de fuentes secundarias. Para contrarrestar esta limitación, se consultaron distintas fuentes de datos, como fue descrito en la metodología, para el control de la calidad de la información.

Como no todos los pacientes tenían biopsia hepática, no se pudo utilizar este método diagnóstico para el rechazo, que es el estándar de oro. Es importante resaltar que en la mayoría de centros no se realizan biopsias hepática por protocolo (4). Por un lado, las biopsias son costosas y no son procedimientos inocuos, ya que pueden causar morbilidad al paciente con complicaciones como hemoperitoneo, sepsis e incluso la muerte (4,17,18). Por otro lado, estudios previos han demostrado que los rechazos subclínicos no afectan de manera significativa la supervivencia y hasta dos tercios de las anormalidades que se pueden documentar no tienen una interpretación clínica definida y pueden haber diferencias en las interpretaciones según el evaluador (4,17).

En estudios futuros, se pueden proponer diseños prospectivos en los que se pueda contar con biopsia por protocolo para poder hacer un diagnóstico más preciso del rechazo. Además si se cuentan con biopsias seriadas, se puede evaluar también el desarrollo de rechazo crónico ya que este puede ser causa de retrasplante. Los hallazgos del estudio de Barbier et al. (10) en 36 pacientes con trasplante hepático sugieren que es posible minimizar la dosis de los inhibidores de calcineurina sin aumentar el riesgo de rechazo crónico a largo plazo por lo que amerita corroborarlo en series mayores.

En el presente estudio se tienen en cuenta la ERC a partir del Estadio 3 porque solo se cuenta con la estimación de la TFG para valorar la función renal. Sin embargo, se pueden proponer estudios que midan otros marcadores de daño renal, como proteinuria, para poder estimar la incidencia de estadios 1 y 2 (21).

Para futuros estudios, también se puede proponer la evaluación de otros eventos adversos que se asocian al tacrolimus como diabetes mellitus y neurotoxicidad que también tienen un impacto en la morbimortalidad de esta población (20). Además, se puede hacer extensivo a otros medicamentos como ciclosporina y everolimus, que aunque se usan con menor frecuencia en esta población, su uso también puede agravar dichas condiciones.

8. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio muestran que los niveles de tacrolimus son independientes de la presencia de rechazo agudo clínico y que tienen un impacto negativo en la TFG. Sin embargo, para el diagnóstico de rechazo agudo, no se cuenta con el estándar de oro para poder diferenciar de otras entidades.

De acuerdo a lo hallazgos, los niveles de tacrolimus se asocian a la TFG. Sin embargo, la correlación tiene poca importancia clínica. Aunque los hallazgos apoyan lo propuesto inicialmente, se necesitan más estudios para establecer la relación entre la exposición a tacrolimus y estos desenlaces para poder definir si es seguro disminuir la dosis del medicamento con el fin de reducir los eventos adversos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osorio G, Quevedo E, Castañeda J, Isaza SM, Pérez J, Marín J, et al. Descripción del rechazo celular en pacientes con trasplante hepático en el hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) en el periodo 2005-2010. Rev Colomb Gastroenterol. 2013;28(2):109–13.

2. Olarte Parra C, Otero Arrazola LM, Mejia Hernandez GA, Rivera Baquero JE, Benavides Viveros CA, Posso H. Supervivencia en pacientes con trasplante hepático realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013 [Internet]. 2015. Recuperado a partir de: http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/10554http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/10554

3. TruneČka P, Klempnauer J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao a., et al. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens-The DIAMOND Study. Am J Transplant [Internet]. 2015;(September 2014):n/a-n/a. Recuperado a partir de: http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.13182

4. Banff Working Group on Liver Allograft Pathology. Importance of liver biopsy findings in immunosuppression management: biopsy monitoring and working criteria for patients with operational tolerance. Liver Transpl [Internet]. octubre de 2012;18(10):1154–70. Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17396292

5. Capron A, Lerut J, Latinne D, Rahier J, Haufroid V, Wallemacq P. Correlation of tacrolimus levels in peripheral blood mononuclear cells with histological staging of rejection after liver transplantation: Preliminary results of a prospective study. Transpl Int. 2012;25(1):41–7.

6. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs a. K. Tacrolimus Trough Levels, Rejection and Renal Impairment in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Transplant. 2012;2797–814.

7. Staatz CE, Taylor PJ, Lynch S V., Tett SE. A pharmacodynamic investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. Liver Transplant. 2004;10(4):506–12.

8. Watt KDS, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: Is hepatitis C to blame? Liver Transplant. 2003;9(10):1019–24.

9. Kim IW, Moon YJ, Ji E, Kim KI, Han N, Kim SJ, et al. Clinical and genetic

factors affecting tacrolimus trough levels and drug-related outcomes in Korean kidney transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):657–69.

10. Barbier L, Garcia S, Cros J, Borentain P, Botta-Fridlund D, Paradis V, et al. Assessment of chronic rejection in liver graft recipients receiving immunosuppression with low-dose calcineurin inhibitors. J Hepatol [Internet]. European Association for the Study of the Liver; 2013;59(6):1223–30. Recuperado a partir de: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.032

11. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: The “ReSpECT” study. Am J Transplant. 2009;9(2):327–36.

12. O’Riordan A, Wong V, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Chronic kidney disease post-liver transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(9):2630–6.

13. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller S a., et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. Hepatology. 1997;25(3):658–63.

14. Henley KS, Lucey MR, Appelman HD, Baliga P, Brown K a, Burtch GD, et al. Biochemical and histopathological correlation in liver transplant: the first 180 days. Hepatology. 1992;16(3):688–93.

15. Abraham SC, Furth EE. Receiver operating characteristic analysis of serum chemical parameters as tests of liver transplant rejection and correlation with histology. [Internet]. Transplantation. 1995. p. 740–6. Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7886803

16. Bartlett AS, Ramadas R, Furness S, Gane E, McCall JL. The natural history of acute histologic rejection without biochemical graft dysfunction in orthotopic liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl [Internet]. diciembre de 2002;8(12):1147–53. Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474154

17. Mells G, Neuberger J. Protocol liver allograft biopsies. Transplantation [Internet]. 2008;85(12):1686–92. Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18580457

18. Rodríguez-Perálvarez M, García-Caparrós C, Tsochatzis E, Germani G, Hogan B, Poyato-González A, et al. Lack of agreement for defining “clinical suspicion of rejection” in liver transplantation: a model to select candidates for liver biopsy. Transpl Int [Internet]. 2015;28(4):455–64. Recuperado a partir de: http://doi.wiley.com/10.1111/tri.12514

19. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe R a, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med.

2003;349(10):931–40.

20. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C, Dipchand AI, Hebert D, Ng VL, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. Pediatr Transplant. 2010;14(8):968–75.

21. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasification and Stratification [Internet]. American Journal of Kidney Diseases. 2002. 1-266 p. Recuperado a partir de: www.kdoqi.org

22. Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, et al. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. Liver Transpl. 2002;8(10):916–21.

23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med [Internet]. 5 de mayo de 2009;150(9):604–12. Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839

24. Maya Mejía JM. Ética en Investigación Biomédica y del Comportamiento. CES Med. 2001;15(2):9–20.

25. Åberg F, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Renal dysfunction in liver transplant patients: Comparing patients transplanted for liver tumor or acute or chronic disease. Transpl Int. 2007;20(7):591–9.

26. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, Dumortier J, Duvoux C, Calmus Y, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. Liver Transpl [Internet]. septiembre de 2009;15(9):1083–91. Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19718632

ANEXO 1 – VARIABLES DE ESTUDIO

Tabla 10. Características del paciente

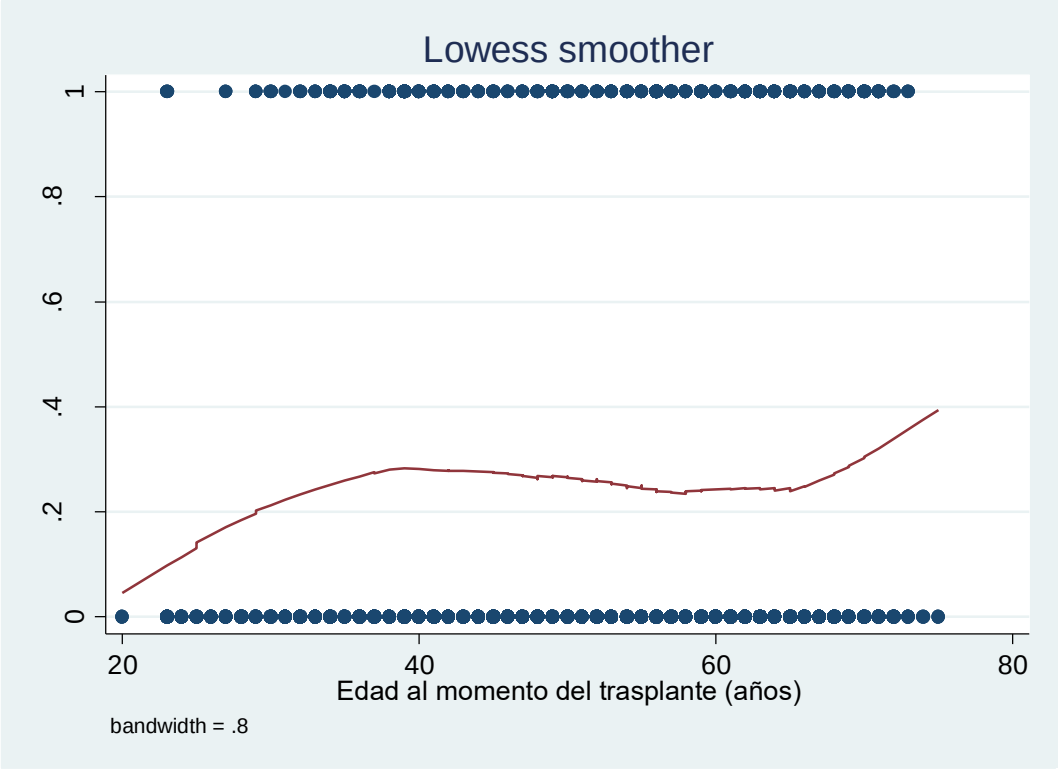
Nombre	Indicador	Tipo de Variable	Código	Objetivo
Sexo	sexo	Cualitativa Nominal	1: Femenino 2: Masculino	i-iii
Fecha de nacimiento	nacimiento	Cualitativa Nominal	Fecha	i-iii
Raza	raza	Cualitativa Nominal	1: Hispano/latino 2: Afrodescendiente 3: Otra	i-iii
Indicación trasplante	indicacion	Cualitativa Nominal	1: Cirrosis alcohólica 2: Cirrosis autoinmune 3: Cirrosis biliar primaria 4: Cirrosis por Hepatitis virales 5: Otra	i-iii
Antecedente de Diabetes mellitus pretrasplante	DM	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i-iii
Antecedente de Hipertensión Arterial pretrasplante	HTA	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i-iii
Antecendente de Sindrome Hepatorrenal pretrasplante	HR	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i-iii
Ascitis pretrasplante	ascitis	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i-iii
Fecha del trasplante	trasplante	Cualitativa Nominal	Fecha	i-iii

Tabla 11. Medidas repetidas

Nombre	Indicador	Tipo de Variable	Código	Objetivo
Fecha del control	control	Cualitativa Nominal	Fecha	i, iii
Peso	peso	Cuantitativa Continua	Valor en kg	i, iii
Talla	talla	Cuantitativa Continua	Valor en m	i, iii
Superficie corporal	sc	Cuantitativa Continua	Valor en m^2	i, iii
Índice de masa corporal	IMC	Cuantitativa Continua	Valor en kg/m^2	i, iii
Tipo de Tacrolimus	XL	Cualitativa Nominal	1: XL 0: Estándar	i, iii
Dosis de Tacrolimus	dosis	Cuantitativa Continua	Valor en mg	i, iii
Uso de micofenolato	micofenolato	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i, iii
Uso de corticoide	corticoide	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i, iii
Uso de everolimus	everolimus	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i, iii
Variables bioquímicas				
Alanino aminotransferasa	ALT	Cuantitativa Continua	Valor en UI/l	i, iii
Aspartato aminotransferasa	AST	Cuantitativa Continua	Valor en UI/l	i, iii
Bilirrubina total	BT	Cuantitativa Continua	Valor en mg/dl	i, iii
Bilirrubina directa	BD	Cuantitativa Continua	Valor en mg/dl	i, iii
Fosfatasa alcalina	FA	Cuantitativa Continua	Valor en UI/l	i, iii
Creatinina	creatinina	Cuantitativa Continua	Valor en mg/dl	i, iii
Nitrógeno ureico	BUN	Cuantitativa Continua	Valor en mg/dl	i, iii

Nombre	Indicador	Tipo de Variable	Código	Objetivo
Niveles de tacrolimus al momento de la biopsia	niveles	Cuantitativa Continua	Valor en ng/ml	i-iii
Desenlaces				
Rechazo clínico 1 (ALT y AST > 70 UI/l)	Rechazoclinico1	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i-iii
Rechazo clínico 2 (ALT y/o AST > 70 UI/l)	Rechazoclinico2	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i-iii
Realización de biopsia hepática	biopsia	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i-iii
Presencia de rechazo	rechazo	Cualitativa Nominal	1: Sí 0: No	i-iii
TFG por Cockroft-Gault	Cockcroft	Continua	Valor en ml/min	i-iii
TFG por MDRD4	MDRD4	Continua	Valor en ml/min/1.73 m^2	i-iii
TFG por CKD-EPI	CKDEPI	Continua	Valor en ml/min/1.73 m^2	i-iii

ANEXO 2 – COMPROBACIÓN SUPUESTO DE MONOTICIDAD DE LA EDAD



ANEXO 3 – COMPARACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE RECHAZO AGUDO CLÍNICO Y CONFIRMADO POR BIOPSIA HEPÁTICA

En los pacientes que tenían biopsia, se hizo una comparación de los pacientes con diagnóstico clínico de rechazo para cada definición, con los pacientes con rechazo confirmado por biopsia, tomando este último como el estándar de oro (**Tabla 12**). Para el caso de rechazo clínico entendido como ALT y AST > 70, la sensibilidad de la prueba fue de 66,7% (IC95% 53,4-77,8%) y la especificidad de 48,4% (IC95% 36,4-60,6) con un Kappa de 0,15. Para la otra definición de rechazo clínico, la sensibilidad de la prueba fue de 72,2% (IC95% 59,11-82,38%) y la especificidad de 46,8% (IC95% 34,91-59,02) con un Kappa de 0,19.

Tabla 12. Comparación de la clasificación de los pacientes con rechazo agudo clínico vs confirmado por biopsia

		Rechazo confirmado por biopsia	
		Sí	No
Rechazo clínico (ALT y AST > 70)	Sí	36	32
	No	18	30

		Rechazo confirmado por biopsia	
		Sí	No
Rechazo clínico (ALT y/o AST > 70)	Sí	39	33
	No	15	29