

Asociación entre no adherencia al tratamiento inmunosupresor, resultados clínicos y utilización de recursos sanitarios, en adultos jóvenes trasplantados hepáticos del Hospital J. P. Garrahan, transferidos en los años 2018-2019



■ Por Marcelo Dip

- Es Médico (UNLP). Cirujano de Trasplante Hepático Pediátrico del Hospital J. P. Garrahan. Miembro del Comité de Adherencia y Transición de la Sociedad Argentina de Trasplante-INCUCAI. Magister en Economía y Gestión de la Salud.
- Jurados: Dr. Carlos Soratti, Dra. Liliana Bisigniano, Mag. Maximiliano Meneguzzi

Introducción

El trasplante hepático pediátrico es un tratamiento de por vida para enfermedades del hígado, con una probabilidad de muerte al año superior al 90% (Rawal & Yazigi, 2017). En la República Argentina el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, realiza más de 35 trasplantes hepáticos pediátricos por año con una sobrevida anual superior al 90%, similar a la reportada por los centros internacionales (Kwong, et al., 2020). Sin embargo, a largo plazo (20 años) la pérdida de injertos por muerte de los pacientes o retrasplante se incrementa en forma significativa entre un 49% a 69% (Martinelli, et al., 2018) (Jain, 2002). Esta brecha en la efectividad en los resultados de sobrevida reduce la costo efectividad del tratamiento a largo plazo y es explicada principalmente, entre otros factores, por el daño inmunológico

crónico que causa la conducta de no adherencia al tratamiento inmunosupresor (Soltys, et al., 2007) (Fine, et al., 2009). Los adolescentes y los adultos jóvenes son la población vulnerable con mayor riesgo de pérdida de injertos y no adherencia al tratamiento inmunosupresor en trasplante. (Foster, et al., 2016). Al mismo tiempo este grupo etario posee la mayor capacidad de resiliencia para adaptarse a la adversidad y de adquirir conocimiento y habilidades de automanejo que les permita cambiar su comportamiento de riesgo (Guillén de Maldonado, 2005).

El problema que motiva la investigación

El problema para investigar, surgido de la cursada en la Maestría en Economía y Gestión de la Salud es

que, en la Argentina, se desconoce cuál es la relación entre la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, resultados clínicos y costos, estimados como utilización de recursos sanitarios en los adultos jóvenes trasplantados hepáticos del Hospital J. P. Garrahan que se transfirieron al Hospital Cosme Argerich.

Objetivo general

Analizar la relación entre la no adherencia al tratamiento inmunosupresor, resultados clínicos y utilización de recursos sanitarios, en los adultos jóvenes trasplantados hepáticos del Hospital J. P. Garrahan que se transfirieron al Hospital Cosme Argerich en los años 2018-2019.

Objetivos específicos

- Describir las características de los adultos jóvenes trasplantados hepáticos del Hospital J. P. Garrahan transferidos al Hospital Cosme Argerich.
- Identificar los resultados clínicos en los adultos jóvenes trasplantados hepáticos luego de la transferencia al Hospital Cosme Argerich.
- Evaluar el uso de recursos sanitarios en los adultos jóvenes trasplantados hepáticos luego de la transferencia al Hospital Cosme Argerich.
- Calcular la prevalencia de no adherencia al tratamiento inmunosupresor en los adultos jóvenes trasplantados hepáticos luego de la transferencia al Hospital Cosme Argerich.
- Estimar los resultados clínicos y utilización de recursos sanitarios entre los adultos jóvenes adherentes y no adherentes al tratamiento inmunosupresor transferidos al Hospital Cosme Argerich.

Hipótesis

Hipótesis nula (H₀): No hay asociación en los resultados clínicos y usos de recursos sanitarios entre los pacientes adultos jóvenes no adherentes y adherentes al

tratamiento inmunosupresor trasplantados hepáticos en el Hospital J. P. Garrahan.

Hipótesis alternativa (H_A): Si hay asociación en los resultados clínicos y usos de recursos entre los pacientes adultos jóvenes no adherentes y adherentes al tratamiento inmunosupresor trasplantados hepáticos en el Hospital J. P. Garrahan.

Metodología

El presente trabajo es un estudio epidemiológico retrospectivo de tipo observacional y analítico de casos y controles (Soto & Cvetkovich, 2020). Se definió como adultos jóvenes a los pacientes mayores de edad comprendidos entre 18 y 26 años (Medicine Society for Adolescent Health, 2017). Para el cálculo del tamaño muestral requerido para poder detectar una diferencia en la comparación de una población total finita de 25 adultos jóvenes transferidos al Hospital Cosme Argerich durante el período 1/2018- 11/2019, se determinó que la probabilidad a priori de que ocurra no adherencia sería de un 25%, como fue reportado por Ferrarese (2018) que evalúa en forma objetiva la adherencia a corto plazo luego de la transferencia. Se estimó un nivel de confianza del 95% ($\alpha=0,05$; $Z_{\alpha}=1,96$), y un margen de error permitido $\pm 5\%$. El cálculo se realizó en el programa Excel aplicando la fórmula de cálculo para proporciones de muestras finitas:

$$n = Z_{\alpha}^2 * p * q * N / e^2 * (N-1) + Z_{\alpha}^2 * p * q.$$

Donde:

- n: Tamaño muestral buscado
- N: Número de sujetos a ingresar (N=25)
- Z_α: Valor de Z del nivel de confianza elegido. (1,96)
- e: error permitido elegido (0,05)
- p: probabilidad que ocurra el evento (0,25)
- q: probabilidad de que no ocurra el evento (p-1 = 0,75)

Este cálculo determinó que se deberían incluir como mínimo a 21 pacientes adultos jóvenes.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con menos de 6 meses de seguimientos o perdidos de se-

guimiento (PS) es decir aquellos transferidos y que no asistieron a los controles ambulatorios por más de 3 meses consecutivos desde la derivación.

Las variables incluidas en el estudio fueron: sexo, edad al trasplante, motivo de trasplante (enfermedad hepática Aguda/Crónica), tipo de injerto (hígado entero-reducido), tipo de donante (vivo relacionado - cadaavérico), cobertura de salud (pública/Seguridad social/privado), años de trasplantado, edad a la transferencia, antecedentes de no adherencia al tratamiento inmunosupresor previos a la transferencia y esquema inmunosupresor (mono droga-Múltiple).

Dado que la no adherencia es una conducta compleja, multicausal y dinámica, que puede significar no tomar una dosis, cambiar la dosis prescrita, tomarla en forma irregular o simplemente abandonar la medicación (Kelly & Wray, 2020). Se midió la adherencia en forma objetiva mediante el cálculo del índice de variabilidad de droga en sangre expresado mediante el desvío estándar (DS). Este método es simple y se asocia a resultados clínicos a largo plazo. (Shemesh, et al., 2017). Los pacientes con un DS >2 en al menos 3 niveles de dosajes de drogas inmunosupresoras en el valle (Co) fueron clasificados como no adherentes al tratamiento inmunosupresor (Shemesh, et al., 2018).

Se considero como resultados clínicos al: el estado de función del injerto al momento de la transferencia, el desarrollo de rechazo celular agudo y la pérdida de injertos luego de la transferencia.

La función del injerto se evaluó por hepatograma y último informe de anatomía patológica reportado en la historia clínica. Se consideró que niveles de Transaminasas >50 UI o gama GT > 100 eran patológicos e indicativos de disfunción del órgano trasplantado. Los injertos con hepatograma normal y sin lesión histológica se clasificaron como injertos con función óptima, y los injertos con disfunción por más de 3 meses y/o con lesiones histológicas crónicas, como injertos con función complicada. Los rechazos se definieron y clasificaron de acuerdo los criterios histopatológicos de Banff. (Demetris, et al., 2002).

El retrasplante o la muerte del paciente se consideró como pérdida del injerto.

Los recursos sanitarios se estimaron desde la perspectiva de prestador público y se consideró como factor de imputación (proxy) de los costos médicos directos en salud. (Lawrence, et al., 2020). Para su cálculo se reportó el número total de estudios por imágenes (tomografía computada y/o resonancia magnética nuclear), los procedimientos e insumos quirúrgicos y los días de internación.

El resumen descriptivo de las variables continuas se realizó por medio de medidas de posición (media) y de dispersión (DS). Los datos cualitativos por medio de porcentajes y representación por gráficos de tortas. La prevalencia, resultados clínicos, uso de recursos sanitarios y de no adherencia al tratamiento inmunosupresor, se calculó dividiendo el número casos sobre la población total de pacientes transferida en el período de estudio y se expresó en porcentaje (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

Para establecer la asociación entre no adherencia al tratamiento inmunosupresor (factor de riesgo o variable independiente) y resultados clínicos y uso de recursos sanitarios (efecto o variable dependiente), se construyeron tablas de 2x2. La existencia de diferencias entre las proporciones se calculó mediante la prueba *Chi cuadrada de Mantel-Haenszel* y se estableció como límite para el azar a una $p=0,05$, cifras inferiores se consideraron como estadísticamente significativas (Miron Canelo, 2008). La magnitud o fuerza de impacto de la relación se estimó por medio del cálculo de la razón de posibilidades u Odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (Cerdeira, Vera, & Rada, 2013). Esta razón entre dos eventos mutuamente excluyentes permite comparar el exceso de riesgo entre los expuestos y los no expuestos a un factor riesgo (Soto & Cvetkovich, 2020). Como punto de referencia del OR se consideró un valor de 1 y se interpretó el resultado como:

- OR=1 Odds de exposiciones igual en casos y controles: no asociación.
- OR<1 factor asociado a menor Odds del evento (factor protector).

– OR>1 factor asociado a mayor Odds del evento (factor de riesgo).

Como herramienta para el cálculo epidemiológico se utilizó “Calcupedev”. (Páez., 2019.)

Resultados

Características de la Población Transferida

Un total de 25 adultos jóvenes fueron transferidos durante el período 1/2018-11/2019. Cuatro pacientes (16%) fueron excluidos por pérdida de seguimiento durante la pandemia Covid 19 (Gráfico 1).

La Tabla 1 representa las características de los 21 pacientes incluidos en la muestra.

Del total 11 (52%) eran de sexo femenino, con una edad media al trasplante de 6 años (DS ±5a). El motivo del trasplante fue por una enfermedad hepática crónica en 12 (52%) pacientes y en 9 (43%) por una enfermedad hepática aguda. Los Gráficos 2 y 3 representan las etiologías de cada tipo de enfermedad hepática.

En 13 (62%) casos el trasplante se realizó con hígado reducido y en 8 (38%) con hígado entero. Los donantes fueron cadavéricos en 12 casos (57%) y en 9 (43%) donante vivo relacionado. La cobertura de salud fue pú-

blica en un 71% de los trasplantes y en el 29% restante fue la seguridad social.

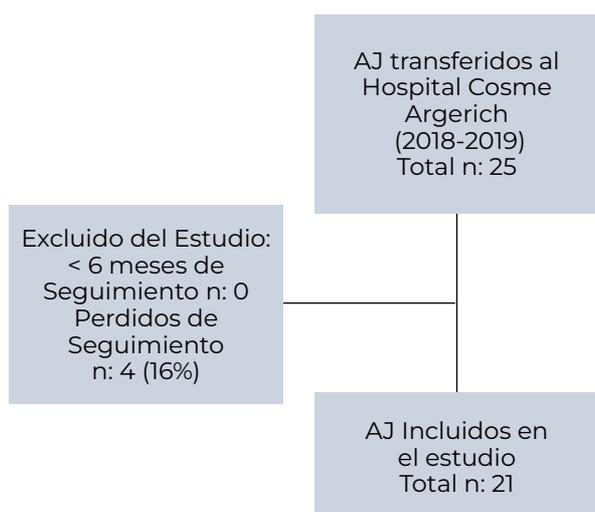
La media de edad al momento de la transferencia fue 18 años (DS ± 1a) con un promedio de años entre la transición y el THP de 13 años (DS ±5a). El 52% (11p) de los AJ tomaba sólo una droga inmunosupresora al momento de la derivación, siendo el Tacrolimus la droga principal en el 90% (9p) de los casos. El restante 48% (10p) tomaba más de una droga inmunosupresora (Tabla 2).

El tiempo promedio de seguimiento clínico luego de transferencia fue de 1,8 años (DS ± 0,6a).

Tabla 1: Características de la muestra

Variable	Total n 21	%
Promedio de edad al trasplante (años)	6	
Sexo		
Femenino	11	52%
Masculino	10	48%
Motivo de trasplante		
Enfermedad hepática aguda	9	43%
Enfermedad hepática crónica	12	52%
Tipo de injerto		
Reducido	13	62%
Entero	8	38%
Tipo de donante		
Cadavérico	12	57%
Donante vivo relacionado	9	43%
Cobertura		
Cobertura pública	15	71%
Seguridad social	6	29%
Privado	0	0
Años de trasplante	12,5	
Edad a la transferencia	18,2	
Esquema inmunosupresor		
Monodroga	11	52%
Múltiple	10	48%
Antecedentes de no adherencia		
Si	11	52%
No	10	48%

Gráfico 1: Diagrama de flujo de los pacientes



Resultados clínicos luego de la transferencia

El Gráfico 4 representa el estado de función del injerto en la población estudiada al momento de la transferencia.

El 57% (12 p) tenían injerto con función óptima por laboratorio al final del período de seguimiento. En el 75% (9 p) de los casos, la última biopsia hepática fue normal o con lesiones mínimas y el 25% (3p) restante no fueron biopsiados. El tiempo promedio desde la última biopsia y el último hepatograma evaluado fue de 7,1 (\pm 6 años). La prevalencia de injertos con función complica-

Tabla 2: Esquema de inmunosupresión Múltiple

Esquema	n
Tacrolimus + Sirolimus	2
Sirolimus + Micofenolato	1
Ciclosporina +Micofenolato	1
Tacrolimus + Micofenolato + Corticoides	6
Total	10

Gráfico 2: Etiología de la Enfermedad Hepática Crónica (n:12)

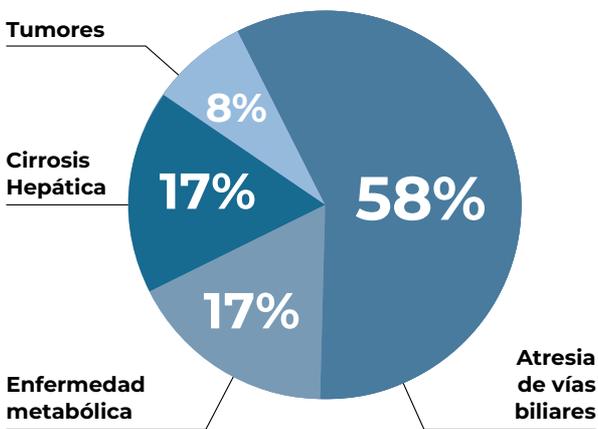


Gráfico 4: Etiología de la Enfermedad Hepática Aguda (n: 9)

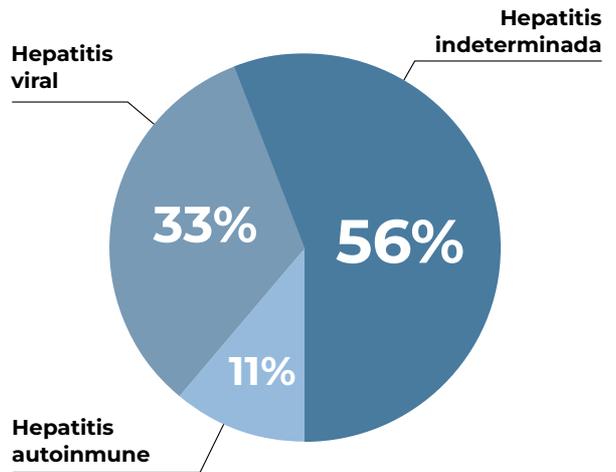
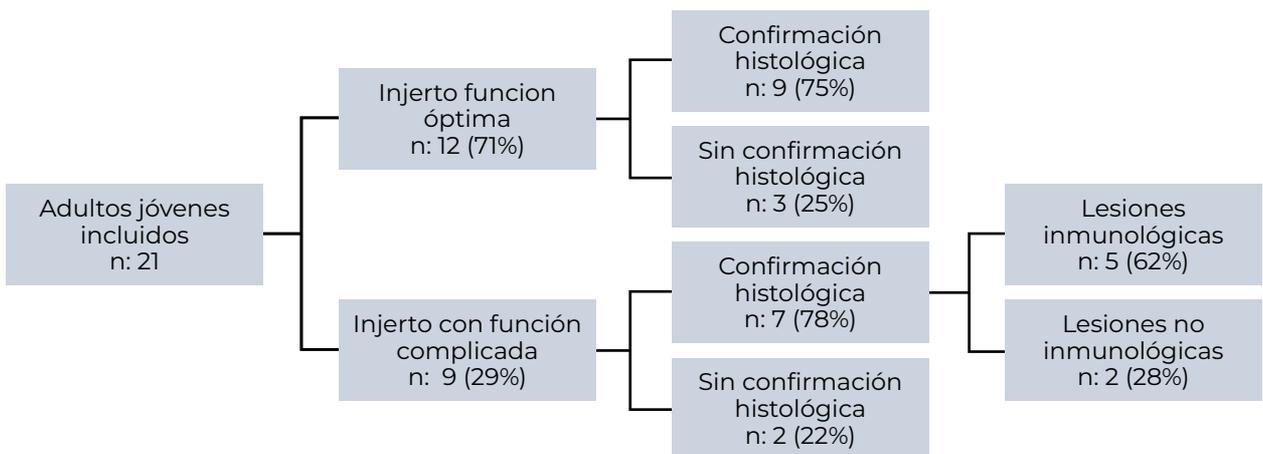


Gráfico 3: Estado de Función del Injerto



da fue del 43% (9 p). El 78% (7p) de estos casos tiene diagnóstico etiológico confirmado por biopsia y el restante 22% (2 p) tienen una disfunción crónica del injerto sin biopsia. La Tabla 3 resume los diagnósticos histológicos hallados en los 7 pacientes con biopsias hepáticas. En el 62% (5/7) son de origen inmunológico y el 28% (2/7) por una estenosis biliar. El diagnóstico de rechazo crónico fue realizado en 3/21 pacientes (14%).

Luego de la transferencia en los dos primeros años de seguimiento la proporción de rechazo celular agudo fue del 14% (3 p). El tiempo promedio desde la transferencia hasta el diagnóstico del rechazo fue de 7 meses. (DS ± 3,8 meses). Todos los pacientes fueron tratados con 3 bolos de esteroi-

des endovenoso y aumento de la inmunosupresión basal en forma ambulatoria sin complicaciones. La respuesta al tratamiento fue exitosa, con normalización del hepatograma dentro de los 3 meses, en el 67% de los casos (2p). Sólo un paciente (33%) que tenía un injerto complicado con un rechazo crónico, presentó un rechazo córtico-resistente que no respondió al tratamiento con esteroides.

La **prevalencia de pérdida de injerto** luego de la transferencia fue del 5% (1 p). La causa fue por muerte del paciente con un injerto con función complicada con diagnóstico de rechazo crónico e indicación de retrasplante, que tuvo un sangrado digestivo alto por hipertensión portal a los 5 meses de la transferencia.

Uso de recursos sanitarios luego de la transferencia

El 23 % (5p) de los pacientes utilizaron recursos médicos directos para el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas del injerto. La Tabla 4 representa la cantidad total y tipo recursos médicos directos y utilizados de acuerdo al tipo de complicación.

Prevalencia de no adherencia luego de la transferencia

Del total de pacientes, 6 (29%) presentaron índice de variabilidad de droga en sangre > 2 DS en las últimas tres mediciones de los niveles de droga en sangre luego de la

Tabla 3: Diagnósticos histológicos en pacientes con biopsias

Diagnóstico	n
Rechazo Crónico	2
Rechazo Crónico + Estenosis biliar	1
Fibrosis hepática aislada	1
Hepatitis autoinmune de Novo	1
Cavernoma portal + Fibrosis hepática	1
Estenosis Biliar + Fibrosis hepática	1
Total de pacientes	7

Gráfico 5: Rechazo celular agudo tardío

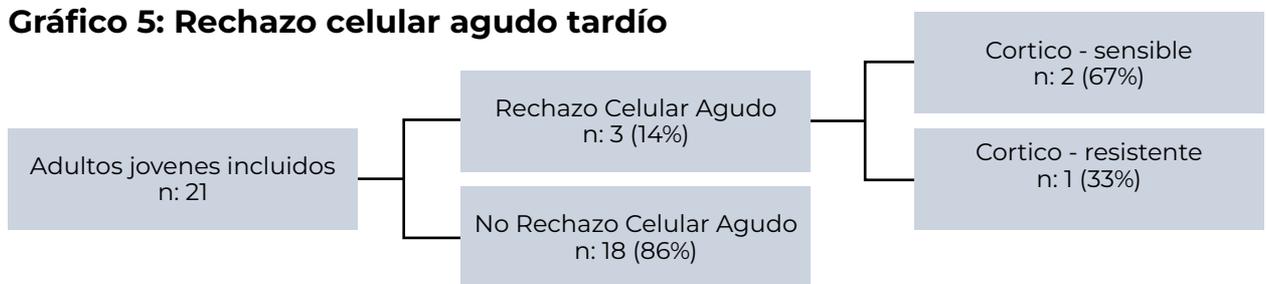


Gráfico 6: Pérdida de injerto

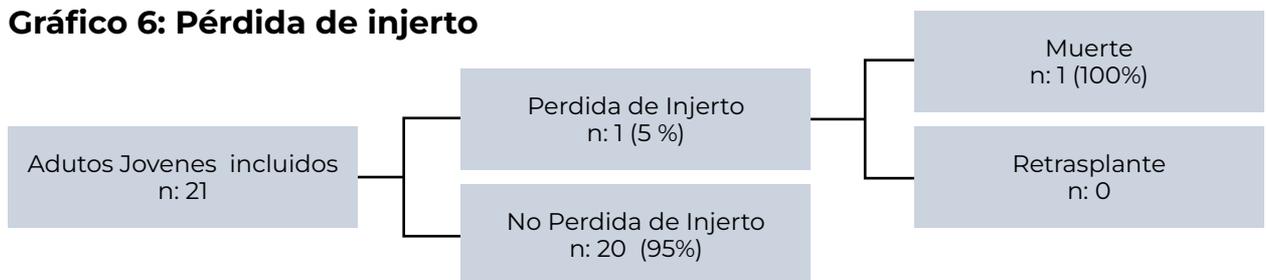


Tabla 4: Recursos sanitarios utilizados

Recursos médicos directos				
N y tipo de Complicación	Estudios diagnóstico especiales	Insumos	Uso de quirófano (hs)	Días de Internación (días)
1 Estenosis Biliar	1RMN	1 catéter biliar multipropósito	4	5 *
1 Falla del injerto por RC (sangrado digestivo alto)	—	1 balón de Sengstaken-Blakemore	—	3 **
3 Rechazo celular agudo	—	3 aguja de biopsia hepática	—	9 ***
Total de recursos	1	5	4	17

Lugar de internación: *Sala ** UCI *** Hospital de día

Tabla 5: Características de los Pacientes No adherentes y adherentes

	No Adherente	%	Adherente	%	P
	N=6		N=15		
Edad al trasplante					
Edad Media (años)	6		5,4		0.8763
Sexo					
Femenino	4	67%	7	47%	
Masculino	2	33%	8	53%	0.407
Motivo de Trasplante					
Enfermedad hepática Aguda	3	50%	6	40%	
Enfermedad hepática Crónica	3	50%	9	60%	0.676
Tipo de Injerto					
Reducido	3	50%	10	67%	
Entero	3	50%	5	33%	0.477
Tipo de Donante					
Cadavérico	4	67%	8	53%	
Donante vivo relacionado	2	33%	7	47%	0.577
Cobertura de salud					
Cobertura Pública	5	83%	10	67%	
Seguridad Social	1	17%	5	33%	0.445
Privado	0	0%	0	0%	
Años al Trasplante					
Media (años)	12		12,6		0.9379
Edad a la transferencia					
Media (años)	18,3		18,1		0.8763
Esquema Inmunosupresor					
Monodroga	2	33%	9	60%	0.269
Múltiples drogas	4	67%	6	40%	
Antecedentes de no adherencia					
Si	3	50%	8	53%	0.890
No	3	50%	7	47%	

transferencia y fueron clasificados como no adherentes al tratamiento inmunosupresor, y 15 pacientes (71%) adherentes con niveles por debajo del umbral establecido.

El 52% (11p) tenía antecedentes de no adherentes al tratamiento inmunosupresor durante su seguimiento en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. No hubo diferencias significativas entre las características clínicas de los grupos de pacientes adherentes y no adherentes al tratamiento inmunosupresor (Tabla 5).

Asociación de NA con resultados clínicos

Del total de 21 pacientes, 6 pacientes fueron no adherentes al tratamiento inmunosupresor, 5 tienen injerto con función complicada y 1 sólo tiene injerto con función óptima. De los 15 adherentes, 4 tienen injerto con función complicada y 11 injertos con función óptima (Tabla 6).

La prevalencia de complicaciones en los no adherentes al tratamiento inmunosupresor fue del 83% (IC 67,3% -99,2%) vs 27 (7,75% - 45,58%) de los adherentes. El odd ratio de prevalencia de complicaciones fue 13,75 veces mayor entre los no adherentes en comparación a adherentes al tratamiento inmunosupresor

Tabla 6: Asociación entre adherencia y complicaciones del injerto

		Complicaciones de la función del injerto		Total
		SI	NO	
No Adherente	SI	5	1	6
	NO	4	11	15
	Total	9	12	21

p=0,01

Tabla 7: Asociación entre adherencia y RCAT

		Rechazo Celular Agudo		Total
		SI	NO	
No Adherente	SI	3	3	6
	NO	0	15	15
	Total	3	18	21

p= 0,003

(IC 1,2 - 156,6). Esta asociación fue estadísticamente significativa ($p=0,01$).

En los 6 pacientes no adherentes, 3 tuvieron un rechazo celular agudo luego de la transferencia y en los 15 adherentes ninguno rechazó (Tabla 7).

La prevalencia de rechazo celular en los pacientes no adherentes fue del 50% (IC 28,6% - 71,3%) vs 0% en los pacientes adherentes. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,003$).

Del total casos de no adherentes ($n=6$), sólo un paciente murió por una falla del injerto debido a una complicación crónica con diagnóstico histológico de rechazo crónico, y de los 15 adherentes ninguno pérdida del injerto (Tabla 8).

La probabilidad de pérdida del injerto fue de un 17% en los pacientes no adherentes vs 0% en los pacientes adherentes. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,395$).

Asociación de NA con Usos de Recursos Sanitarios

Del total de pacientes no adherentes al tratamiento inmunosupresor (6p), 4 utilizaron recursos médicos directos para el diagnóstico y tratamiento de una com-

Tabla 8: Asociación entre adherencia y pérdida de injerto

		Pérdida de injerto		Total
		SI	NO	
No Adherente	SI	1 (muerte)	5	6
	NO	0	15	15
	Total	1	20	21

p= 0,395

Tabla 9: Asociación entre adherencia y uso de recursos médicos directos

		Utilización de recursos sanitarios		Total
		SI	NO	
No Adherente	SI	4	2	6
	NO	1	14	15
	Total	5	16	21

p=0,003

plicación del injerto (3 rechazo celular agudo y uno por un sangrado digestivo) y de los adherentes (15 p) sólo 1 paciente por el diagnóstico y tratamiento de una complicación crónica del injerto secundaria a una estenosis biliar (Tabla 9).

La prevalencia de utilización de recursos sanitarios en los pacientes no adherentes fue del 67% (IC 46,5%-86,8%) y en los adherentes fue del 7% (IC-4,0% - 17,3%). El odd ratio de prevalencia de uso de recursos fue 28 veces mayor en la población no adherente en comparación a la adherente. ($p=0,003$).

Conclusión

Los adultos jóvenes trasplantados hepáticos pediátricos transferidos al Hospital Argerich fueron predominantemente mujeres de 18 años, trasplantadas por una enfermedad hepática crónica, con injertos reducidos de donante cadavérico. La vida media de los órganos trasplantados, al momento de la derivación fue de 13 años. El 43% de los pacientes tenían el injerto con función complicada por lesiones crónicas preexistentes principalmente de origen inmunológico al momento de la transferencia. La prevalencia de la no adherencia al tratamiento inmunosupresor medida en forma objetiva con el índice de variabilidad de los niveles de droga en sangre fue de un 29% y se asoció de modo significativo con peores resultados clínicos y mayores usos de recursos sanitarios luego de la transferencia a un centro de adultos.

Discusión

Este es el primer estudio epidemiológico en la Argentina que evalúa prevalencia no adherencia al tratamiento inmunosupresor medido en forma objetiva y su relación con los resultados clínicos y uso de recursos sanitarios a corto plazo luego de la transferencia a un centro de adultos en trasplante hepático.

Varias limitaciones y sesgos metodológicos surgen del trabajo, que se relacionan al método no probabilístico de la selección de pacientes y al sistema retrospectivo de recolección de los datos. No obstante, este estudio

tiene validez como paso exploratorio para identificar y cuantificar el problema, proponer mejoras al sistema de transición y guiar futuras investigaciones económicas en trasplantes de órganos sólidos.

La edad de transferencia de la atención médica ocurrió entre los 17 y 20 años. En la mayoría de las series la edad de derivación fue más prolongada con una media mayor a 20 años y con casos de más de 25 años (Annunziato, et al., 2007) (Harry, et al., 2015) (Sagar, et al., 2015) (Mitchell T, 2017) (Ferrarese, et al., 2018) (Nakanishi, et al., 2019) (Lawrence, et al., 2020) (Katz, et al., 2021). Esta diferencia se explica por el hecho que la edad cronológica es insuficiente para evaluar si el paciente y la familia están preparados para TAM (Fine, et al., 2009). Para determinar el momento oportuno de la transferencia se deben considerar varios factores en forma individual, además de la edad como son: el grado de desarrollo mental y físico del AJ, el estado de funcionalidad del injerto, la presencia complicaciones de la inmunosupresión, la adherencia al tratamiento, el acuerdo de los padres y la disponibilidad de cobertura y especialistas capacitados para el seguimiento en el centro de adultos (Campagna, Weatherley, Shemesh, & Annunziato, 2020).

El 16% de los adultos jóvenes transferidos en esta serie fueron perdidos de seguimiento y es un indicador de falta de coordinación de los servicios de salud. Estas cifras son superiores al 2,3% y el 8% reportado en pacientes transferidos en EE. UU (Lawrence ZE, 2020.) (Katz, et al., 2021). Este incremento en la pérdida de seguimiento posiblemente se debió a la Pandemia de COVID 19 que limitó la oferta de servicios médicos (Doná, et al., 2020). Sin embargo la pérdida de seguimiento es un problema en los adolescentes y adultos jóvenes trasplantados. Un estudio realizado por OPTN (Organ Procurement and Transplant Network) mostró que la pérdida de seguimiento a los 10 años postrasplante hepático en los adolescentes (12-17) y adultos jóvenes (18-25) fue del 14,4% y 11,7% respectivamente, superior al 6,8% de los receptores pediátricos (6-11 años) (Organ Procurement and Transplantation Network, 2018).

Durante los primeros dos años de la transferencia la probabilidad de que un adulto joven experimente un re-

chazo celular agudo fue del 14% y de un 5% de que pierda su injerto por muerte. Estas cifras son inferiores al 36% de rechazo celular agudo y al 30% de mortalidad reportada en las series de EEUU (Annunziato, et al., 2007) (Lawrence, et al., 2020) (Katz, et al., 2021). No obstante un dato preocupante es que el 43% de los pacientes presentan injerto con función complicada por lesiones crónicas preexistentes principalmente de origen inmunológico que potencialmente pueden evolucionar a la pérdida del injerto. Esta cifra podría ser superior, si se tiene en cuenta que un 25% de los injertos con función normal no tienen biopsias que confirmen la ausencia de lesiones histológicas subclínicas.

La prevalencia de no adherencia medida en forma objetiva por el índice de variabilidad de droga en sangre luego de la transferencia fue del 29% y es similar a la reportada por Ferrarese que utiliza el mismo método de medición (Ferrarese, et al., 2018). Sin embargo, el 52% de los adultos jóvenes presentaron antecedentes de no adherencia en algún momento de la adolescencia y coincide con series que reportan cifras superiores al 50% luego de la transferencia a un centro de adultos (Harry, et al., 2015) (Lawrence, et al., 2020). Esta variabilidad en las cifras de no adherencia impide conocer la magnitud exacta del problema y se debe a las características fluctuantes de la conducta y al tipo de medición utilizado (Fine, et al., 2009).

Los resultados de este trabajo son consistentes con los de otros autores que demuestran que existe una relación estadísticamente significativa entre la conducta de no adherencia medida en forma objetiva y mayor riesgo de rechazo celular agudo, injertos con función del injerto complicada, e incremento del uso de recursos sanitarios (Shemesh, et al., 2017). (Lawrence, et al., 2020). La asociación con la pérdida de injerto a pesar de estar bien establecida tanto en la población adulta como pediátrica (Schumacher, Leino, & Park, 2021), no pudo confirmarse en este estudio dado la baja frecuencia de los eventos y al corto período de seguimiento. Sin embargo, el paciente que falleció era un no adherente al tratamiento inmunosupresor que desarrolló una falla del injerto por un rechazo crónico.

Un dato importante a considerar que surge del trabajo es que a largo plazo la pérdida de injertos podría

incrementarse por la elevada prevalencia de injertos con función complicada con lesiones principalmente de origen inmunológico y la tendencia de la conducta de no adherencia a persistir en el tiempo si no se trata. Por tal motivo, es necesario detectar en forma sistemática e intervenir en forma temprana sobre la conducta de no adherencia. La alta tasa de problemas de salud mental (depresión, ansiedad y estrés postraumático) y cognitivos en estos grupos etarios y su relación con la no adherencia y la pérdida de injertos indica la necesidad de implementar mayores controles psicológicos y psicopedagógicos durante la transición (Ferraris, 2021) (Cushman, Stolz, Blount, & Reed, 2020).

Una vez desarrollada la falla del injerto, el retrasplante es la única opción de tratamiento. La decisión de retrasplante de un paciente no adherente es controversial en un escenario de escasos de órganos, debido a la posibilidad de que el patrón de conducta persista luego del trasplante (Troppmann, et al., 1995). Sin embargo, un estudio realizado en trasplante renal sugiere que con apoyo pos-trasplante correcto el retrasplante podría ser exitoso en casos seleccionados (Dunn, et al., 2009). Sin embargo, la probabilidad que los adultos jóvenes con falla hepática se retrasplante es baja en comparación con otros grupos etarios, en especial en las mujeres (Ebel, Hsu, Berry, Horslen, & Ioannou, 2017).

A pesar del amplio consenso y recomendaciones para desarrollar programas de transición multidisciplinarios que incluyan a los padres a partir de la adolescencia temprana, son escasos los centros que formalmente lo implementan (Vajro, et al., 2018) (Kelly, et al., 2013) (Fine, et al., 2009) (American Academy of Pediatric, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians - American Society of Internal Medicine, 2002) (Organ Procurement and Transplantation Network, 2018) (González, y otros, 2017). Diferentes portales Web como Got transition (Got Transition, 2020) y el de la Sociedad Americana de Trasplantes Pediátricos (American Society of Transplantation, 2021) brindan múltiples herramientas para guiar la implementación de la TAM en forma sistemática basado en los principios de mejora de la calidad. Shapiro (2021) describe la primer experiencia

en trasplante hepático con un incremento del 20% en la prevalencia de adherencia, una pérdida de seguimiento del 4% y una tasa del 8% de rechazo celular agudo. Otras intervenciones para mejorar la coordinación de la transición con resultados prometedores en trasplante y otras enfermedades crónicas son: la figura del coordinador de la transferencia, las clínicas de transferencias conjuntas con los médicos de adultos, y el uso de la telemedicina (McQuillan, Toulany, Kaufman, & Schiff, 2015) (Annunziato, et al., 2013) (Kelly, et al., 2019) (Thomas, et al., 2018). Sólo un estudio realizado en trasplante renal mostró que la implementación de un programa de transición reduce la pérdida de injertos y los costos (Prestidge, Romann, Djurdjev, & Matsuda-Abedini, 2012). Futuras investigaciones en trasplante de órganos sólidos son necesarias para determinar el impacto de un programa de transición en los resultados de salud, experiencia del paciente y los costos en salud. (Duncan, et al., 2018) (Prior, McManus, White, & Davidson, 2014)

Propuestas

Como resultado de este trabajo se propone:

- Institucionalizar y formalizar los programa de transición a un centro de adultos.
- Monitorear en forma periódica la conducta de adherencia en forma objetiva en los adolecentes y adultos jóvenes.
- Descartar sistemáticamente en los pacientes no adherentes problemas cognitivos (memoria/atención) y de salud mental (depresión/ansiedad/stress).
- Evaluar las barreras de no adherencia e implementar intervenciones a nivel familiar multicomponentes sobre los obstáculos detectados.
- Desarrollar a nivel nacional una red integral de soporte multisectorial para familias de pacientes adolescentes y adultos jóvenes trasplantados.

Estas propuestas son escalables a todas las edades y tipo de trasplantes.

Bibliografía

- American Academy of Pediatric, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians - American Society of Internal Medicine. (2002). A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*, 110, 1304-1306.
- American Society of Transplantation. (2021). Obtenido de <https://www.myast.org/education/specialty-resources/peds-transition>
- Annunziato, R. A., Baisley, M. C., Arrato, N., Barton, C., Henderling, F., Arnon, R., & Kerkar, N. (2013). Strangers headed to a strange land? A pilot study of using a transition coordinator to improve transfer from pediatric to adult services. *The Journal of pediatrics*, 163(6), 1628-33.
- Annunziato, R. A., Emre, S., Shneider, B., Barton, C., Dugan, C. A., & Shemesh, E. (2007). Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services. *Pediatric transplantation*, 11(6), 608-14.
- Bucuvalas, J. (2009). Long-Term Outcomes in Pediatric Liver. *Liver Transplantation*, 15, S6-S11.
- Campagna, B. R., Weatherley, K., Shemesh, E., & Annunziato, R. A. (2020). Adherence to medication during transition to adult services. *Pediatric Drugs*, 22(5), 501-509.
- Cerda, J., Vera, C., & Rada, G. (2013). Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Revista médica de Chile*, 141(10), 1329-1335.
- Cervio, G., Trentadue, J., D'Agostino, D., Luque, C., Giorgi, M., Armoni, J., & Debbag, R. (2011). Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 3, 99-106.
- Clifford S, B. N. (2008). Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res.*, Jan;64(1):41-6. .
- Cushman, G. K., Stolz, M. G., Blount, R. L., & Reed, B. (2020). Executive functioning in pediatric solid organ transplant recipients: A meta-analytic review. *Transplantation*, 104(2), 357-366.
- Demetris, A., Ruppert, K., Dvorchik, I., Jain, A., Minervini, M., Nalesnik, M., . . . Fung, J. (2002). Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the Banff schema. *Transplantation.*, Nov 15;74(9):1290-6.
- Dobbels F, V. D. -L. (2005). Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant.*, Jun;9(3):381-90. .
- Doná, D., Torres Canizales, J., Benetti, E., Cananzi, M., De Corti, F., Calore, E., . . . ERN TransplantChild. (2020). Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: Early impact on activity and healthcare. *Clinical Transplantation*, 34(10), e14063.
- Duncan, S., Annunziato, R., Dunphy, C., LaPointe Rudow, D., Shneider, B., & Shemesh, E. (2018). A systematic review of immunosuppressant adherence interventions in transplant recipients: decoding the streetlight effect. *Pediatric transplantation*, 22(1), e13086.
- Dunn, T. a., Gillingham, K., Kandaswamy, R., Humar, A., Payne, W., Sutherland, D., & Matas, A. (2009). Selective retransplant after graft loss to nonadherence: success with a second chance. *American Journal of Transplantation*, 9(6), 1337-1346.
- Ebel, N. H., Hsu, E. K., Berry, K., Horslen, S. P., & Ioannou, G. N. (2017). Disparities in waitlist and posttransplantation outcomes in liver transplant registrants and recipients 18 to 24 years old: analysis of the UNOS database. *Transplantation*, 101(7), 1616-1627.
- Elisofon, S. A., Magee, J. C., Ng, V. L., Horslen, S. P., Fioravanti, V., Economides, J., . . . others. (2020). Society of Pediatric Liver Transplantation Research Group. Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011-2018. *Pediatric transplantation*, 24(1), e13605.
- Ferrarese, A., Germani, G., Lazzaro, S., Cananzi, M., Russo, F. P., Senzolo, M., . . . others. (2018). Short-term outcomes of paediatric liver transplant recipients after transition to Adult Healthcare Service. *Liver International*, 38(7), 1316--1321.

- Ferraris, J. R. (2021). No Adherencia en el Trasplante: Avanzando hacia una Explicación Biológica. *Revista Argentina de Trasplantes*, Vol XIII - Número 2 pag. 63-69.
- Fine, R., Becker, Y., De Geest, S., Eisen, H., Ettenger, R., Evans, R., . . . others. (2009). Nonadherence consensus conference summary report. *American Journal of Transplantation*, 9(1), 35-41.
- Foster, B. J., Dahhou, M., Zhang, X., Dharnidharka, V. R., Conway, J., & Ng, V. L. (2016). High risk of liver allograft failure during late adolescence and young adulthood. *Transplantation*, 100(3), 577-584.
- González, F., Rodríguez Celín, M. d., Roizen, M., Mato, R., García Arrigoni, P., Ugo, E., . . . Fano, V. (2017). Estado de situación del proceso de transición - transferencia de adolescentes con enfermedades crónicas en un hospital pediátrico de referencia Nacional en Argentina. *Archivos argentinos de pediatría*, 115(6), 562-569.
- Got Transition. (2020). Obtenido de <https://www.gottransition.org/index>
- Guillén de Maldonado, R. (2005). Resiliencia en la adolescencia. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 44(1), 41-43.
- Hames A, M. F. (2016). Liver transplantation and adolescence: The role of mental health. *Liver Transpl.* , Nov;22(11):1544-1553.
- Harry, R., Fraser-Irwin, C., Mouat, S., Gane, E., Munn, S., & Evans, H. (2015). Long-term follow up of paediatric liver transplant recipients: outcomes following transfer to adult healthcare in New Zealand. *Internal medicine journal*, 45(5), 580-582.
- Jain, A. a.-P. (2002). Pediatric liver transplantation: A Single Center Experience Spanning 20 Years. *Transplantation.*, 73(6), 941.
- Katz, M., Gillespie, S., Stevens, J. P., Hall, L., Kolachala, V., Ford, R., . . . Gupta, N. A. (2021). African American Pediatric Liver Transplant Recipients Have an Increased Risk of Death After Transferring to Adult Healthcare. *The Journal of Pediatrics*, 233, 119-125.
- Kelly, D. A., Bucuvalas, J. C., Alonso, E. M., Karpen, S. J., Allen, U., Green, M., . . . McDonald, R. A. (2013). Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplantation*, 19(8), 798-825.
- Kelly, D., & Wray, J. (2020). Non-adherence and transition clinics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 46, 46-47.
- Kelly, S. L., Steinberg, E. A., Suplee, A., Upshaw, N. C., Campbell, K. R., Thomas, J. F., & Buchanan, C. L. (2019). Implementing a Home-Based Telehealth Group Adherence Intervention with Adolescent Transplant Recipients. *Telemedicine and e-Health*, 25(11), 1040-1048.
- Kwong, A., Kim, W., Lake, J., Smith, J., Schladt, D., Skeans, M., . . . others. (2020). OPTN/SRTR 2018 annual data report: liver. *American Journal of Transplantation*, 20, 193-299.
- Lawrence ZE, M. M. (2020.). Adherence, Medical Outcomes, and Health Care Costs in Adolescents/Young Adults Following Pediatric Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* , Feb;70(2):183-189.
- Lawrence, Z. E., Martinez, M., Lobritto, S., Chen, J., Breslin, N., Fox, A., & Vittorio, J. (2020). Adherence, medical outcomes, and health care costs in adolescents/young adults following pediatric liver transplantation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 70(2), 183-189.
- Martinelli, J., Habes, D., Majed, L., Guettier, C., Gonzales, E., Lingart, A., . . . others. (2018). Long-term outcome of liver transplantation in childhood: A study of 20-year survivors. *American Journal of Transplantation*, 18(7), 1680-1689.
- McQuillan, R. F., Toulany, A., Kaufman, M., & Schiff, J. R. (2015). Benefits of a transfer clinic in adolescent and young adult kidney transplant patients. *Canadian journal of kidney health and disease*, 2(1), 1-8.
- Medicine Society for Adolescent Health. (2017). Young adult health and well-being: a position statement of the Society for Adolescent Health and Medicine. *Journal of Adolescent Health*, 60(6), 758-759.
- Miron Canelo, A. S. (2008). Medidas de frecuencia, asociación e impacto en investigación aplicada. *Med. segur. trab.* , vol.54, n.211,pp.93-102.
- Mitchell T, G. H. (2017). Transition to adult care for pediatric liver transplant recipients: the Western Australian experience. . *Pediatr Transplant.* , Feb;21(1).
- Nakanishi, C., Miyagi, S., Tokodai, K., Nakanishi, W., Nishimura, R., Goto, M., . . . Kamei, T. (2019). Pediatric Living-Donor Liver Transplant Recipients without Transition After Reaching Adulthood. *Ann Transplant*, Jan 8;24:18-24.
- OMS. (2004). Adherencia a los tratamientos a largo plazo : Pruebas para la acción.
- Organ Procurement and Transplantation Network. (2018). *Guidance on pediatric transplant recipient transition and transfer*. Retrieved from https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2759/pediatric_guidance_201812.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. (2011). Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades, segunda edición. *Serie PALTEX N° 24*, 92 p.
- Páez., E. O. (2019.). “Calcupedev” Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. *Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP.*, <http://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/>.
- Prestidge, C., Romann, A., Djurdjev, O., & Matsuda-Abedini, M. (2012). Utility and cost of a renal transplant transition clinic. *Pediatric Nephrology*, 27(2), 295-302.
- Prior, M., McManus, M., White, P., & Davidson, L. (2014). Measuring the “triple aim” in transition care: a systematic review. *Pediatrics*, 134(6), e1648-61.
- Rawal, N., & Yazigi, N. (2017). Pediatric Liver Transplantation. *Pediatric Clinics*, 64(3), 677-684.
- Sagar, N., Leithead, J., Lloyd, C., Smith, M., Gunson, B., Adams, D., . . . Ferguson, J. (2015). Pediatric liver transplant recipients who undergo transfer to the adult healthcare service have good long-term outcomes. *American Journal of Transplantation*, 15(7), 1864-1873.
- Schumacher, L., Leino, A. D., & Park, J. M. (2021). Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: A multiorgan perspective. *Pharmacotherapy*, 41(1), 103-118.
- Shapiro, J. M., Himes, R., Khaderi, S., Economides, J., & El-Serag, H. B. (2021). A multidisciplinary approach to improving transition readiness in pediatric liver transplant recipients. *ediatic Transplantation*, 25(2), e13839.
- Shemesh, E., Bucuvalas, J. C., Anand, R., Mazariegos, G. V., Alonso, E. M., Venick, R. S., . . . Shneider, B. L. (2017). The Medication Level Variability Index (MLVI) predicts poor liver transplant outcomes: a prospective multi-site study. *American Journal of Transplantation*, 17(10), 2668-2678.
- Shemesh, E., Duncan, S., Anand, R., Shneider, B. L., Alonso, E. M., Mazariegos, G. V., . . . Bucuvalas, J. C. (2018). Trajectory of adherence behavior in pediatric and adolescent liver transplant recipients: The medication adherence in children who had a liver transplant cohort. *Liver Transplantation*, 24(1), 80-88.
- Soltys, K., Mazariegos, G., Squires, R., Sindhi, R., Anand, R., & Group, S. R. (2007). Late graft loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *American journal of transplantation*, 7(9), 2165-2171.
- Soto, A., & Cvetkovich, A. (2020). Estudios de casos y controles. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 20(1), 138-143.
- Thomas, J. F., Novins, D. K., Hosokawa, P. W., Olson, C. A., Hunter, D., Brent, A. S., . . . Libby, A. M. (2018). The use of telepsychiatry to provide cost-efficient care during pediatric mental health emergencies. *Psychiatric Services*, 69(2), 161-168.
- Troppmann, C., Benedetti, E., Gruessner, R., Payne, W. D., Sutherland, D., Najarian, J. S., & Matas, A. J. (1995). Retransplantation after renal allograft loss due to noncompliance. Indications, outcome, and ethical concerns. *Transplantation*, 59(4), 467-471.
- Vajro, P., Fischler, B., Burra, P., Debray, D., Dezsöfi, A., Nuzio, S. G., . . . others. (2018). The health care transition of youth with liver disease into the adult health system: position paper from ESPGHAN and EASL. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(6), 976-990.