

Optimización de la adherencia al tratamiento en pacientes con trasplante renal mediante estrategias de economía comportamental y técnicas de nudge

1. Resumen

El trasplante renal (TR) es el mejor tratamiento para pacientes con enfermedad renal crónica avanzada debido a su superior calidad de vida, mayores tasas de supervivencia y rentabilidad en comparación con la diálisis. Uruguay cuenta con un sólido sistema nacional de donación y trasplante financiado por el Fondo Nacional de Recursos que realiza aproximadamente 150 trasplantes renales anuales, posicionando al país entre los líderes de América Latina en TR por millón de habitantes. A pesar de estas ventajas, Uruguay ha experimentado un estancamiento en las tasas promedio de supervivencia de los injertos; solo el 50% de los trasplantes permanecen funcionales después de 10 años, una cifra que aunque comparable con los estándares globales se considera generalmente insatisfactoria. La causa principal del fracaso de los injertos es el rechazo del trasplante que generalmente se origina por una inmunosupresión inadecuada vinculada a una baja adherencia a los medicamentos o no concurrencia a controles. Esta propuesta tiene como objetivo mejorar las tasas de adherencia entre los pacientes pre y post-TR monitoreados en el Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas (N estimado=700) mediante la implementación de una intervención de nudge personalizada basada en principios de economía comportamental (default, salience, retroalimentación, mensajero, normas, compromiso, etc.) ajustada a las necesidades específicas del hospital y administrada gradual y selectivamente basándonos en el monitoreo de riesgo centrado en el paciente. Para evaluar la eficacia de la intervención se utilizará un diseño retrospectivo que comparará los resultados clínicos e indicadores de adherencia antes y después de la implementación de los nudges entre un grupo de estudio de pacientes actuales (2025-2026) y un grupo control de cohortes históricas (2010-2024). Este proyecto introduce una aplicación novedosa basada en economía comportamental para mejorar la adherencia al tratamiento renal específico que podría servir como modelo para iniciativas similares en trasplantes no renales y contextos de atención médica.

2. Pregunta/problema de investigación, fundamentación, antecedentes y estado de la cuestión.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública con una prevalencia de aproximadamente el 10% (Registro Uruguayo de Diálisis, 2022). La ERC provoca cambios significativos en la vida de los pacientes, afectando su salud física y psicológica debido a la comorbilidad, las complicaciones, los factores de riesgo y los tratamientos asociados (Registro Uruguayo de Diálisis, 2022). El tratamiento de elección en la ERC extrema es el trasplante renal (TR) ya que proporciona una mejor calidad de vida y una mayor supervivencia en comparación con la diálisis (Gaston, 2016; Wolfe et al., 1999; Torales et al., 2021). Además, representa un ahorro considerable para el sistema de salud dado que el costo anual (luego del primer año) de mantener el injerto es notablemente inferior al costo anual de la diálisis (Gaston, 2016; Wolfe et al., 1999; Torales et al., 2021).

En Uruguay existe un sistema nacional y público de donación y trasplante con una trayectoria de más de 40 años, financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) que permite realizar alrededor de 150 trasplantes renales por año. Esto convierte al país en uno de los líderes en América Latina en número de trasplantes renales por millón de habitantes (Global Observatory on Donation and Transplantation, 2018). No obstante, este número es inferior al necesario, ya que aproximadamente 450 pacientes están en lista de espera por un riñón. Es importante destacar que esta cifra tampoco abarca a todos los pacientes que podrían ser candidatos para recibir un trasplante dado que solo el 30% de los pacientes menores de 65 años que se encuentran en diálisis están activos en la lista de espera (Registro Uruguayo de Diálisis, 2022).

El país cuenta con tres centros de trasplante renal para adultos: el Hospital Italiano, el Hospital Evangélico y el Hospital de Clínicas (HC). El programa de trasplante renal del HC ha tenido en los

últimos años un aumento sostenido en el número de trasplantes, realizando entre 45 y 55 trasplantes por año, lo que representa aproximadamente un tercio de los realizados en Uruguay (Noboa, Nin, & Astesiano, 2018). En términos financieros, se destinan aproximadamente 3.000 millones de pesos al año a la cobertura de diálisis y trasplantes, lo que representa aproximadamente el 30% del presupuesto anual del FNR (Fondo Nacional de Recursos, n.d.).

Respecto a la supervivencia promedio de los injertos en Uruguay, esta es comparable al resto del mundo con solo un 50% de los TR funcionantes después de 10 años. Este panorama no ha experimentado cambios significativos en las últimas décadas, lo que continúa representando un desafío a nivel mundial en el que se incluye Uruguay (Sellarés et al., 2012; Van Loon et al., 2019; Altamirano et al., 2021; Pérez Tamajón et al., 2016; Añón et al., 2021; Van Loon et al., 2020; Poggio et al., 2021). La pérdida del injerto y retorno a diálisis se asocia con un aumento del riesgo de muerte de los pacientes (Hirt-Minkowski et al., 2015). La causa principal de la pérdida de injertos renales es el rechazo del trasplante, que es producido en un alto porcentaje debido a una insuficiente inmunosupresión, asociada frecuentemente con una baja adherencia a los fármacos inmunosupresores y/o asistencia a controles (Altamirano et al., 2021; Koo et al., 2015; Seija et al., 2017). En Uruguay, las causas de pérdida de injertos en la cohorte del HC, indican que el rechazo mediado por anticuerpos también es la principal causa de pérdida del injerto, que aproximadamente en el 50% de los casos, se asocia a la no adherencia al tratamiento inmunosupresor indicada por niveles bajos de Tacrolimus en sangre y/o inasistencia a los controles (Altamirano et al., 2021).

La baja adherencia del tratamiento inmunosupresor aumenta el riesgo de formación de anticuerpos contra el donante, lo que determina rechazo, disminuyendo la sobrevida del injerto y, por consiguiente, del paciente. En la práctica clínica, reingresar a la lista de espera para un segundo, tercer o cuarto trasplante constituye un gran desafío debido al mayor riesgo de eventos adversos. La formación de anticuerpos contra el donante específico por no adherencia se asocia a una menor probabilidad de recibir un segundo trasplante, un mayor tiempo en lista de espera para un nuevo trasplante y una mayor probabilidad de rechazo en los trasplantes siguientes. Esto trae como consecuencias una mayor morbilidad y mortalidad de los pacientes, así como un aumento de los costos en salud debido a la necesidad de mayor cantidad de fármacos y estrategias de depuración de los anticuerpos circulantes (Montgomery et al., 2011; Pinsky et al., 2009; Organización Mundial de la Salud, 2004; Huertas-Vieco et al., 2014; Scheel et al., 2018; Chandler et al., 2017; Lorenz et al., 2018; Lin et al., 2011; Malheiro et al., 2018; Nevins et al., 2001; Ruiz Calzado, 2014).

Un estudio longitudinal realizado en centros de trasplante en Francia que utilizó métodos de evaluación basados en cuestionarios y mediciones de fármacos en sangre, mostró que la prevalencia de no adherencia varía entre el 15% y el 30% (Villeneuve et al., 2020). La adherencia al tratamiento se presenta como un fenómeno complejo compuesto por cinco dimensiones (OMS, 2004). La primera dimensión refiere al factor socioeconómico, donde se destaca que un bajo soporte social percibido se relaciona con un peor pronóstico de adherencia. La segunda dimensión refiere a las características específicas de la enfermedad, mientras que el tratamiento en sí mismo representa la tercera. La cuarta dimensión se centra en el equipo de salud y el sistema sanitario, y la quinta aborda otros aspectos personales del paciente (OMS, 2004).

Respecto a las características específicas de la enfermedad y a su tratamiento, en todas las modalidades de sustitución de la función renal, los pacientes deben realizar múltiples modificaciones en su vida cotidiana que influyen directamente en la adherencia. En diálisis, los pacientes deben cumplir con una dieta específica, restringir el consumo de líquidos, tomar múltiples fármacos y someterse a 12 horas semanales de tratamiento hemodialítico o realizar cuatro recambios diarios en diálisis peritoneal. Una vez trasplantados, los pacientes requieren inmunosupresión de por vida, generalmente a través de la combinación de tres fármacos (Micofenolato, Tacrolimus y Prednisona) para prevenir el rechazo del injerto. Para lograr el máximo efecto inmunosupresor, estos fármacos deben tomarse regularmente según prescripciones muy estrictas: diariamente a la misma hora y alejado de las comidas. Cabe destacar que los múltiples efectos secundarios de la medicación también

pueden influir en la no adherencia. En referencia a los aspectos personales del paciente, los principales factores de riesgo para no adherencia son ser adolescente o joven, ser mujer, la presencia de ansiedad y depresión, las estrategias de afrontamiento maladaptativas y la concomitancia de otras situaciones estresantes (Huertas-Vieco et al., 2014; Scheel et al., 2018; Chandler et al., 2017).

En el HC se realiza el seguimiento de aproximadamente 400 pacientes trasplantados, evaluando su adherencia a través del registro de asistencia a las citas médicas programadas y la medición de la concentración de drogas en sangre. La constatación de no toma de medicación y/o fluctuación intraindividual de las dosificaciones en sangre del Tacrolimus precede a la aparición de rechazo y pérdida del injerto (Nevins et al., 2001; Ruiz Calzado, 2014; Belaiche et al., 2018; Cossart et al., 2019; O'Regan et al., 2016; Song et al., 2019). La reducción en el cumplimiento del tratamiento ocurre principalmente entre el primer y el quinto año, periodo en el cual los controles clínicos se realizan con menor frecuencia (cada cuatro meses) y los pacientes disfrutan de una mejor calidad de vida retomando sus actividades cotidianas de trabajo, estudio y recreativas (Lorenz et al., 2018; Lin et al., 2011; Malheiro et al., 2018).

Una vez detectada la falta de adherencia, el protocolo de actuación actual indica que la Licenciada de Trasplante contacte al paciente para investigar posibles barreras de adherencia y coordine una entrevista con el/la médico/a y el/la psicólogo/a del equipo. Asimismo, desde la evaluación pretrasplante se ha integrado la valoración de aspectos psicosociales con el fin de anticipar posibles problemas de adherencia y trabajar en su mejora desde etapas tempranas. Sin embargo, se ha observado que alrededor del 50% de los pacientes presentan fallas en esta valoración, lo que implica retrasos de más de 9 meses para ingresar a la lista de espera, afectando negativamente la supervivencia del paciente y del injerto (Parnizari et al., 2021). Los mejores resultados postrasplante se logran cuando este se realiza antes del inicio de la diálisis o dentro de los primeros 6 meses (Mandelbrot et al., 2020). Un intervalo de tiempo menor desde el inicio de la diálisis hasta la realización del trasplante se destaca como uno de los principales factores pronósticos de supervivencia tanto del paciente como del trasplante.

Diversas estrategias han sido exploradas para mejorar la adherencia en TR. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados que incluyó componentes educativos y/o conductuales (por ejemplo, retroalimentación sobre el comportamiento) mostró efectos positivos, aunque modestos, en la adherencia. Las intervenciones multimodales que combinan aspectos educativos y conductuales demostraron ser las más efectivas (Mathes et al., 2017). Esta propuesta se basa en diversos principios de la economía comportamental para abordar este problema.

A diferencia de los modelos tradicionales de la economía clásica que suponen que las personas son racionales y buscan maximizar su utilidad al momento de tomar decisiones, la economía comportamental reconoce que los individuos están influenciados por factores psicológicos, emocionales y sociales en sus decisiones, lo que no siempre resulta en mayores beneficios para ellos mismos (Del Rosario Dzib-Poot et al., 2021). Así, la economía comportamental proporciona un marco analítico robusto y preciso a la hora de investigar la conducta de los individuos en los procesos de toma de decisión, configurando un campo interdisciplinario que busca explicar el comportamiento en diversas condiciones (Del Rosario Dzib-Poot et al., 2021).

Los llamados “nudge” o “empujoncitos” por su traducción al español son técnicas que surgen a partir de dicho marco teórico y tienen su anclaje en la arquitectura de toma de decisiones (Thaler & Sunstein, 2008). Influir en la arquitectura de toma de decisiones mediante nudges implica, por ejemplo, cambiar la manera en que las opciones son presentadas, impulsando un proceso de toma de decisiones más favorable. En esta línea, se plantea que las personas a menudo toman decisiones perjudiciales o subóptimas y, por lo tanto, podrían beneficiarse de un “empujoncito” que los guíe hacia elecciones más saludables. Son varias las razones por las cuales las personas toman decisiones perjudiciales: no prestan toda su atención a las opciones disponibles, tienden a seguir el camino de menor resistencia, no comprenden información presentada de manera ambigua o compleja, carecen de

preferencias claras, suelen ser influenciados por lo que hacen los demás, enfrentan emociones negativas que pueden desmotivar ciertos comportamientos, etc. (Vallgård, 2012; Dolan et al., 2010). Los nudges utilizan estos conocimientos comportamentales para generar un cambio en la toma de decisiones y constituyen estrategias ampliamente utilizadas para influir de manera ética y no coercitiva en el comportamiento en salud, destacándose por su relación entre costo y efectividad (Murayama et al., 2023; Thaler & Sunstein, 2008). Así, el nudge presenta tres características principales: a) no son coercitivos, es decir, no obligan a las personas a adoptar un comportamiento particular; b) preservan la libertad de elección; y c) no ofrecen incentivos económicos (Murayama et al., 2023).

En el campo de las políticas públicas, y específicamente aquellas vinculadas a la salud, existen estudios que plantean la problemática de “la última milla”, que se refiere a la dificultad para acceder o utilizar de manera óptima los múltiples servicios disponibles para la población optimizando los recursos. Es en este punto donde los nudges buscan superar las diversas barreras que surgen durante la toma de decisiones relacionadas con la salud y el acceso a servicios (Murayama et al., 2023). En este marco, las intervenciones de este tipo pueden resultar útiles para el abordaje de la problemática de no adherencia a la medicación y/o controles post-TR, con el objetivo de optimizar la adherencia y así reducir las consecuencias negativas para el paciente y para el sistema de salud en su conjunto. En el contexto específico de promoción de adherencia al tratamiento en pacientes trasplantados, se recomienda la utilización de nudges en combinación con otras intervenciones que apunten a la mejora del compromiso del paciente, promoviendo una inclusión activa y participativa en cuanto a su tratamiento y adherencia (Oberlin et al., 2016). Asimismo, las intervenciones con mayor robustez y eficacia son aquellas aplicadas en cascada; es decir, comenzando con nudges generales simples de bajo costo y avanzando hacia nudges más específicos y personalizados en caso de que los primeros fallen o no sean suficientes (Oberlin et al., 2016).

Partiendo de una evaluación del riesgo de adherencia de cada paciente y considerando los principios y conocimientos de la economía comportamental, este proyecto propone el diseño de una intervención basada en nudges. La misma estará dirigida a superar obstáculos y barreras que presentan los pacientes renales con el objetivo de mejorar su adherencia al tratamiento del TR pre y postrasplante para así prolongar la supervivencia de los injertos y de los pacientes, así como reducir los costos en salud.

3. Teoría hipótesis o respuesta tentativa a la pregunta de investigación, en caso de corresponder

Hipótesis: A partir de la intervención basada en nudges se evidenciará un aumento en los niveles de adherencia al tratamiento y comportamiento preventivo de pacientes en pre y post-TR, respectivamente

4. Objetivos generales y específicos

4.1. Objetivo general

Aumentar los niveles de adherencia al tratamiento en pacientes en situación pre y post-TR renal en seguimiento en el Centro de Nefrología del HC, mediante la aplicación de una intervención de nudges basada en principios de economía comportamental

4.2. Objetivos específicos

OE1: Diseñar y aplicar una estrategia de implementación de nudges múltiple, personalizada y basada en la evaluación de riesgo permanente de grupos de pacientes

OE2: Programar e implementar una plataforma web de seguimiento, evaluación de adherencia, probabilidad de comportamiento y nivel de riesgo; y administración de nudges (notificaciones y recordatorios automáticos personalizados) para el Centro de Nefrología (HC)

OE3: Determinar la efectividad de la intervención en el aumento de los niveles de adherencia y el comportamiento preventivo de la población de pacientes en seguimiento post-TR renal y pre-TR respectivamente

OE4: Realizar una evaluación general de la escalabilidad de la intervención para su potencial extrapolación a otros centros de referencia de trasplante renal del país (Hospital Italiano y Hospital Evangélico), y aplicabilidad para otro tipo de trasplantes conjuntamente con el FNR y otros actores públicos y privados del sistema de salud nacional

5. Estrategia metodológica, datos a ser construidos o empleados en la investigación

Se utilizará un diseño de cohorte retrospectivo (Choudhury et al., 2023; Bertelli et al., 2019), entre 2010 hasta 2027 con una población de pacientes que se encontrarán en seguimiento pre y post TR en el Centro de Trasplante del HC. La cohorte prospectiva incluirá pacientes en seguimiento pre y post TR desde el año de inicio del proyecto (primer semestre de 2025) hasta el inicio de 2027. Por su parte, la cohorte retrospectiva incluirá los pacientes en seguimiento entre el 1º de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2024. En este sentido, el estudio se dividirá en dos ramas, una para pacientes en evaluación pre-TR (RAMA PRE-TR) y otra para pacientes post-TR (RAMA POST-TR). En el caso de la RAMA PRE-TR, el grupo tratamiento a quienes se les aplicará la intervención de nudges, incluirá pacientes en evaluación pre-TR reclutados y seguidos prospectivamente a partir de la puesta en marcha del proyecto. El grupo control consistirá en una cohorte retrospectiva de pacientes que realizaron la evaluación pre-TR en el periodo histórico entre el 1º de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2024. Para la RAMA POST-TR, el grupo tratamiento incluirá a todos los pacientes con TR funcional realizado entre los años 2025 y 2027. Por su parte, el grupo control incluirá pacientes con TR funcional en seguimiento entre el año 2010 y el primer semestre de 2025. Serán excluidos del estudio aquellos pacientes con datos incompletos.

Para la conformación de una base de datos exhaustiva que permita evaluar el riesgo de no adherencia de cada paciente se utilizarán tres tipos de datos: a) variables clínicas; b) variables desempeño del paciente y c) escalas psicológicas de creencias y motivación en salud.

a) Variables clínicas: se utilizará información clínica de los registros médicos para obtener datos sobre diagnósticos de rechazo, tratamientos realizados, complicaciones y evolución clínica de los pacientes. Las variables incluidas serán:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo y origen étnico-racial.
- Comorbilidades y nefropatía de base.
- Tratamiento sustitutivo previo al trasplante: modalidad y duración.
- Datos del trasplante: características del donante y del estudio inmunológico.
- Esquema de inmunosupresión y evolución funcional postrasplante: creatinina y FGe correspondiente (por CKD EPICr); proteinuria y/o albuminuria; inmunosupresión de mantenimiento (corticoides, antiproliferativos, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de mTOR).

A los efectos de evaluar la adherencia postrasplante se considerarán las variables subrogantes:

- Porcentaje de variabilidad del Tacrolimus.
- Tiempo de Tacrolimus en Rango Terapéutico (TTR): indica el porcentaje de tiempo durante el cual las concentraciones de Tacrolimus en la sangre del paciente se mantienen dentro de los límites establecidos como terapéuticos. El TTR es crucial para evaluar la efectividad y

seguridad del tratamiento con Tacrolimus en pacientes trasplantados, ya que niveles fuera de este rango pueden conducir a rechazo del injerto (si son demasiado bajos) o toxicidad (si son demasiado altos) (Song et al., 2019).

Además, se aplicarán tres instrumentos para medir afrontamiento, ansiedad y depresión, y adherencia:

- Cuestionario Brief COPE (Reich et al., 2016).
- Cuestionario HADS (Hospital Anxiety Depression Scales) (Zigmond & Snaith, 1983).
- Cuestionario Escala de Barreras de Terapia Inmunosupresora (ITBS) (Chisholm, Lance, Williamson, & Mulloy, 2005; Oh et al., 2020)

b) Indicadores de desempeño del paciente:

- Ramas pre-TR y post-TR: se evaluarán las asistencias/inasistencias a consultas anuales.
- Rama pre-TR: registro de porcentaje de sobrepeso mensual promedio, número de inasistencias a sesiones de diálisis, fosforemia anual promedio y PTH.
- Rama post-TR: tiempo de evolución del trasplante, medición de la concentración de drogas en sangre utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales de variabilidad intraindividual ya disponibles para Uruguay por el equipo de Facultad de Química (Umpiérrez et al., 2021), episodios de rechazo de trasplante, supervivencia del paciente y del injerto censurada por muerte.

c) Escalas psicológicas de creencias y motivación en salud: en la línea de base, se evaluarán creencias en salud, motivación a la protección autónoma y problemas psicosociales que dificultan la adherencia al tratamiento. Algunos ejemplos incluyen: conductas desadaptativas, falsas creencias, temores ante el procedimiento quirúrgico, dificultades en la comunicación médico-paciente, negación de la enfermedad, síntomas de depresión o ansiedad, trastornos de personalidad, trastornos psiquiátricos, cognitivos o del sueño y consumo problemático de sustancias.

Todos los instrumentos de tipo escalas psicológicas serán administradas al momento de la primera consulta del paciente (línea de base pre intervención), de manera presencial en el Centro de Trasplante del HC. Para la implementación de la batería se adaptará un sistema tipo Computer-Assisted Self-interview (CASI) diseñado por el equipo de Facultad de Psicología para la recolección de datos comportamentales, que permite almacenarlos automáticamente, preservando el anonimato de los participantes (Brunet et al., 2019). Además, el sistema CASI incluye videotutoriales con auriculares, que aseguran la adecuada comprensión y la calidad de experiencia del paciente que participa en el proyecto. Estos datos serán posteriormente cargados en el sistema de seguimiento (OE2) para la estimación de riesgos de adherencia y envío de nudges a los pacientes.

5.1. Diseño de Nudges

Para el diseño e implementación de la intervención de nudges se siguió el procedimiento de tres pasos propuesto por Murayama y colegas (Murayama et al., 2023). En primer lugar, se identificaron los comportamientos objetivo, los cuales variaron según la población de pacientes: en lista de espera (pre-TR) y trasplantados (post-TR) en el último año o más. En segundo lugar, se reconocieron las fricciones o barreras y el motor o facilitadores para cada comportamiento. En tercer lugar, se diseñaron los nudges en base al marco EAST por sus siglas en inglés: Fácil (F), Atractivo (A), Social (S), Oportuno (O) (Service et al., 2014).

A continuación, se describen los comportamientos objetivo, las fricciones y barreras identificadas con el equipo del Centro de Nefrología y Psicología Médica del HC, la identificación de motores y facilitadores del comportamiento deseado y el tipo de nudge propuesto en cada caso.

5.1.1

Pre-TR:

1. **Concurrir la cantidad de sesiones de diálisis indicadas:** se identificaron tres fricciones/barreras: ausentismo/olvidos, dificultad para afrontar emociones negativas, escaso soporte social, y un motor/facilitador principal: comprender la importancia de cumplir con los objetivos de diálisis. Para este comportamiento se utilizarán tres tipos de nudge:
 - a) **“Norms_diálisis”:** feedback social al completar las sesiones, informando sobre el avance de los demás pacientes (ej. *“al día de hoy, el 80% de los pacientes ya completaron sus sesiones de diálisis”*).
 - b) **“Encuentros sociales”:** implementación de peer mentoring entre pacientes trasplantados (Ghahramani, 2015).
 - c) **“Contacto_ref_social”:** inclusión de contacto de referencia (familiar, pareja, amigo) a la mano y de fácil acceso para el médico en historial del paciente. Se buscará facilitar la comunicación con referentes cercanos que puedan influir en el comportamiento del paciente en caso de no adherencia (Gupta et al., 2023).
2. **Realización concentrada de estudios en un máximo de 3 meses:** se identificaron tres tipos de barreras: elevado número de estudios, temor/miedo a examen y sus resultados, y procrastinación de la agenda. Como principales motores facilitadores se implementará la realización de varios estudios concentrados en uno o dos días y la comprensión de la importancia de realizar los estudios lo antes posible. Desde la economía comportamental se ha evidenciado que los seres humanos suelen comportarse de forma “perezosa” eligiendo la opción que ofrezca menos resistencia y esfuerzo (Dolan et al., 2010). En este sentido, se definió el nudge **“Agenda_estudios”** que incluye la utilización de opciones por defecto, agrupando los estudios necesarios en dos días a la semana con el objetivo de minimizar el esfuerzo requerido por el paciente para la agenda individual de los cinco estudios necesarios.

5.1.2. Post-TR:

1. **Toma de la medicación inmunosupresora diariamente y a la misma hora, alejada de las comidas:** se detectaron hasta cinco fricciones relevantes: toma inadecuada de inmunosupresor, olvidos, efectos secundarios desagradables de la medicación; sensación de bienestar y seguridad que alimenta el ciclo de descuidos en la toma de la medicación y baja motivación a la protección autónoma que dificulta hacerse cargo de un autotratamiento. Como motor del comportamiento se identificó la importancia de comprender la adherencia al tratamiento para evitar los episodios de rechazo del trasplante como evento con baja probabilidad de repetición. Se propone el nudge **“Contrato_anual”** que consiste en la firma de un “contrato conductual” anual en la primera consulta del año, apelando al compromiso del paciente. Distintos mecanismos de compromiso son utilizados con frecuencia para el logro de objetivos a largo plazo y se ha documentado que suelen volverse más efectivos a medida que los costos de fallar aumentan (Dolan et al., 2010).

Un contrato conductual es un ejemplo de mecanismo de compromiso, herramienta que ha evidenciado resultados positivos en la modificación del comportamiento para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades renales crónicas (Chisholm-Burns et al., 2013). Este enfoque involucra la creación de un acuerdo escrito y personalizado entre el paciente y su profesional de la salud con el objetivo específico de identificar y modificar comportamientos relacionados con la adherencia al tratamiento indicado. Contratos de este tipo apuntan al compromiso del paciente y su participación activa en su cuidado de salud. Este contrato de tipo anual se firmará en la primera consulta/control del año y se revisará con el profesional de salud en cada control posterior hasta finalizar el mismo. Su característica anual apunta a optimizar la organización del calendario del paciente, detallando claramente la frecuencia necesaria de los controles y destacando la importancia de una adecuada toma de medicación diaria. Además, en el contrato se incluirá información actualizada sobre el estado de situación (pacientes en lista de espera y trasplantes realizados el año previo) destacando los

beneficios de adherir al tratamiento no solo a nivel individual, sino social en el entendido que adhiriendo adecuadamente al tratamiento se evita el rechazo del trasplante y, por consiguiente, hay un trasplante a disposición para quien lo necesite.

2. **Concurrencia a controles indicados:** para este comportamiento se detectaron dos barreras principales: los olvidos que llevan a ausentismo en las citas y la baja percepción de susceptibilidad y severidad de la enfermedad que conduce a una subestimación de la probabilidad de rechazo del trasplante. El principal motor que facilita este resultado esperado consiste en comprender la importancia de realizar controles para minimizar las posibilidades de rechazo del trasplante (recursos finitos).

En efecto, en este caso se definieron dos tipos de nudge específicos:

a) “Controles_default”: apuntando a reducir la toma de decisiones activa por parte del paciente, se generarán opciones por defecto personalizadas para agenda médica de controles en cadena (una vez concurre, ya queda agendado el próximo). Este sistema buscará agilizar la agenda de controles utilizando opciones predeterminadas generadas a partir de la información histórica (día más frecuente/horario preferido) de últimos controles registrado en el sistema de información del HC.

b) “Envío_recordatorios” personalizados de consulta agendada (vía WhatsApp). Actualmente el HC no cuenta con un sistema automatizado de recordatorios de controles indicados. La inclusión de este sistema busca reducir los olvidos y, por consiguiente, las frecuentes inasistencias a controles. Asimismo, estos mensajes recordatorios aportan al mantenimiento del contacto con el centro de salud en las ventanas de tiempo donde hay menor interacción médico-paciente y donde es mayor el riesgo de no adherencia al tratamiento (Oberlin et al., 2016). El tipo de mensaje recordatorio será personalizado para cada paciente: incluirá nombre propio y fecha/hora/lugar de control agendado, y su modalidad será acorde a las preferencias del paciente (vía WhatsApp o SMS). En caso de imposibilidad de asistencia, se incluirán instrucciones paso a paso de cómo re-coordinar la consulta. La personalización y simplificación del mensaje apuntan a atraer la atención del destinatario enfatizando en el marco y saliencia del mensaje, uno de los efectos más robustos que se ha documentado influyen en el comportamiento (Dolan et al., 2010; Hallsworth et al., 2016).

5.1.3. Consideraciones éticas

El presente proyecto ha sido presentado para ser evaluado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

El diseño de los nudge se rigió por el marco ético FORGOOD (por sus siglas en inglés): Equidad (Fairness), Apertura (Openness), Respeto (Respect), Objetivos (Goals), Opiniones (Opinions), Opciones (Options) y Delegación (Delegation) (Lades y Delaney, 2022). Este marco fue creado en respuesta al debate sobre la ética de los nudge, debido a preocupaciones sobre cómo estas intervenciones en algunos casos pueden influir en la autonomía y la libertad de elección al manipular las decisiones de manera no transparente y posiblemente sin consentimiento informado de los individuos (Vallgård, 2012). Contemplando el marco FORGOOD y el procedimiento de tres pasos (Muyurama et al., 2023), se consideran cuidadosamente las implicaciones de la intervención basada en nudges en detalle, previo a su aplicación.

Asimismo, la utilización del sistema Computer-Assisted Self-interview (CASI) diseñado por el equipo de Facultad de Psicología para la recolección de datos, incluye un sistema de encriptado, que permitirá preservar el anonimato y gestionar datos personales de acuerdo a la normativa vigente establecida en el Decreto 158/019 y la Ley de Protección de Datos personales (No 18.331), relativo a la investigación en seres humanos. Se prevé un manejo confidencial de la información, previo consentimiento informado a los participantes acerca de los objetivos y procedimientos del estudio.

Las muestras serán utilizadas como dato codificado o reversiblemente disociado en base a un sistema de letras y números.

5.2. Procedimiento y análisis de datos

El procedimiento del estudio completo incluye los siguientes 6 pasos: 1) convocatoria al paciente activo a participar en el proyecto; 2) firma de consentimiento y/o asentimiento y entrega de hoja de información; 3) aplicación de cuestionarios y escalas; 4) ingreso de datos a la plataforma web de seguimiento y nudge (OE 2); 5) estimación recurrente de modelos de riesgo y probabilidades de comportamiento esperado; y 6) definición de intervención personalizada para grupos de pacientes. En el caso del paso 5, los modelos de estimación de riesgo se correrán periódica y oportunamente sobre la base de los tres tipos de información disponible (clínica, desempeño del paciente y comportamiento psicológico en salud). Para el paso 6, la definición de una intervención personalizada seguirá los principios de cantidad mínima de nudges necesarias para lograr el comportamiento (o “Number Needed to Nudge”, “NNN”), tipo de heurístico utilizado y aplicación en cascada para minimizar la fatiga de mensaje (Oberlin et al., 2016; Vallgård, 2012; O'Connor & Wilson, 2023).

Para el análisis de datos se utilizarán principalmente tres tipos de técnicas. En primer lugar, se aplicarán técnicas de análisis de supervivencia paramétricas y no paramétricas, para realizar estimaciones insesgadas del tiempo transcurrido desde la exposición al riesgo (evento trasplante) a posteriores eventos clínicos de interés (únicos o repetidos), conjuntamente con los efectos asociados a las variables independientes (Cleves, Gould, & Marchenko, 2016). Este conjunto de técnicas permitirán estimar diferencias entre curvas de supervivencia para evaluar el impacto de la intervención entre cohortes pre y post intervención (eventos de falla funcional renal postrasplante, tiempo a consulta, tiempo a realización de exámenes clínicos, eventos de retrasplante, fallecimiento del paciente trasplantado, etc.). En el modelado se buscará estimar efectos principales e interacciones entre bloques de variables propuestas (clínicas, de desempeño del paciente y escalas psicológicas de creencias y motivación en salud) con la cantidad y tipo de nudge recibido y controlando por características sociodemográficas, historia clínica y características del trasplante (número, complicaciones previas, etc.). En segundo lugar, se realizarán comparaciones de indicadores de adherencia entre grupos de interés específicos ex-ante (grupos de riesgo según tiempo al trasplante -1 año, 2 a 5 años, 6 años o más-, pacientes adolescentes y jóvenes, mujeres con personas a cargo, pacientes con problemas de salud mental, etc.) utilizando pruebas de asociación (chi cuadrado), técnicas de análisis de varianza (ANOVA) y modelos de regresión lineales y no lineales antes y después de la intervención (Long & Freese, 2014).

Finalmente, se realizarán análisis de conglomerados de tipo no jerárquico (k-means) y jerárquico aglomerativo (ward) que permitan identificar agrupamientos de pacientes según niveles de adherencia e identificar características asociadas y tipo de nudge recibido (Aggarwal, Hinneburg, & Keim, 2018). La diferencia principal entre el método k-means y el método ward es que el k-means es un enfoque particional que busca dividir los datos en un número predefinido de clusters, mientras que el método ward es un enfoque jerárquico aglomerativo que construye una jerarquía de clústeres (Everitt, Landau, Leese, & Stahl, 2011).

Actualmente, la información de las cohortes históricas (controles) se encuentra registrada en papel y será digitalizada. En el caso de las cohortes post intervención (tratamiento), la información será directamente relevada utilizando el nuevo sistema de información y nudge. Como limitante para las cohortes control, cabe destacar que se cuenta con información sociodemográfica y psicológica más acotada.

6. Resultados esperados

Al finalizar el proyecto se contará con tres resultados y productos específicos. En primer lugar, se contará con una intervención basada en economía comportamental diseñada, testeada y aplicable al

seguimiento de pacientes renales. En segundo lugar, el Centro de Nefrología (HC) dispondrá de una nueva plataforma informática diseñada y funcionando, que será potencialmente utilizable por los restantes centros de referencia de trasplante renal del país (Hospital Italiano y Hospital Evangélico) y de interés para la evaluación de costo-efectividad del gasto en salud del FNR. Finalmente, el proyecto permitirá determinar la eficacia de la aplicación de nudges evaluando la mejora en 7 indicadores clínicos:

Pre-TR:

1. Asistencia a sesiones de diálisis: disminución en el porcentaje de inasistencias a las sesiones indicadas y reducción de tiempos de evaluación pretrasplante
2. Realización de estudios concentrados en un plazo de 3 meses: reducción de demoras e inasistencias a estudios médicos.

Post-TR:

1. Tiempo de Tacrolimus en rango terapéutico y variabilidad intraindividual: mejoría en el tiempo que los niveles de Tacrolimus se mantienen dentro del rango terapéutico. Reducción de la variabilidad intraindividual en los niveles de Tacrolimus.
2. Asistencia a controles clínicos: disminución en el porcentaje de ausentismos a los controles clínicos programados.
3. Sobrevida libre de rechazo: aumento en el tiempo de sobrevida sin episodios de rechazo del injerto.
4. Sobrevida del injerto (censurada por muerte): prolongación de la sobrevida del injerto excluyendo los casos donde la muerte del paciente es la causa de la pérdida del injerto.
5. Sobrevida del paciente: incremento en la sobrevida general del paciente postrasplante.

Por último, se espera identificar elementos de juicio técnicos y políticos para evaluar la aplicabilidad y escalabilidad de la intervención a todo el sistema de trasplante renal y no renal del país a corto, mediano y largo plazo.

7. Impacto o implicaciones de los resultados a nivel académico, así como en términos sociales, ambientales, económicos y productivos en caso de corresponder.

El principal impacto buscado es aumentar los niveles de adherencia de los pacientes mediante la toma adecuada de medicamentos, prescripción de diálisis y citas médicas pre y post TR. Se espera que la estrategia de tipo nudge en la evaluación pretrasplante renal permita acortar los tiempos de evaluación y fortalecer el cumplimiento de las prescripciones, como las sesiones de diálisis, la ingesta de fósforo y la ganancia intradialítica. Esto determinaría una mejor sobrevida de los pacientes y de los injertos. Además, todos los pacientes en evaluación pretrasplante renal del HC son beneficiarios potenciales de la propuesta, lo cual se podría ampliar a los pacientes trasplantados renales, tanto adultos como pediátricos en Uruguay, así como a otros tipos de trasplantados de órganos sólidos.

7.1. Impacto económico

Considerando que el TR es una intervención de elevado costo, su financiamiento recae en el FNR. En Uruguay solo hay cuatro centros que realizan trasplantes renales, con los cuales ya se ha colaborado en un proyecto anterior respaldado por ANII, que tenía como objetivo modificar el esquema de vacunación contra el SARS-CoV-2 con la meta de reducir la mortalidad en esta población de pacientes. De probarse la efectividad de estas herramientas de nudge de bajo costo y alta efectividad, podrían ser fácilmente escalables a otros centros, al igual que en el mencionado antecedente de trabajo conjunto durante la pandemia por COVID-19. El sistema de salud nacional se beneficiaría de estas herramientas diseñadas específicamente para la población de trasplante uruguayo, reduciendo los tiempos de evaluación pretrasplante renal, optimizando la adherencia postrasplante y los costos en salud. En referencia a la cuantificación de impactos, la propuesta permitirá a corto plazo cuantificar el

cambio en los indicadores mencionados anteriormente. A mediano y largo plazo se podrá evaluar si la mejora en los indicadores logra mejorar la sobrevida del paciente y de los injertos.

7.2. Impacto social

El desarrollo de este proyecto tendrá un impacto social significativo, ya que los principales beneficiarios de la estrategia basada en nudges serán pacientes con alto riesgo de no adherencia, como los más jóvenes, personas de nivel socioeconómico bajo y con escaso soporte social. Si la intervención resulta efectiva, podría favorecer la trayectoria de la enfermedad renal en estos pacientes y proporcionar soluciones institucionales óptimas para mejorar la adherencia en todos los pacientes. Los beneficiarios potenciales incluyen a pacientes con mayor riesgo de no adherencia. La cuantificación del impacto se realizará evaluando específicamente la intervención en esta población.

7.3. Impacto académico

Uruguay se encuentra en una etapa de transición epidemiológica avanzada (OPS, 2017) con alta prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) y alta incidencia de lesiones por causas externas en personas jóvenes (siniestralidad, politraumatizados por accidentes laborales, discapacidad, disfunción visual, suicidios, etc.). Estudios recientes señalan que las tasas mundiales de enfermedades crónicas como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes han venido aumentando (OBSSR, 2016). El Grupo Asesor Técnico (TAG) sobre Conocimiento del Comportamiento y Ciencias de la Salud de la OMS, la Oficina de Investigación en Ciencias Sociales y del Comportamiento (OBSSR) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y otros departamentos de salud gubernamentales y oficinas de salud pública han promovido la búsqueda de soluciones conductuales para los crecientes costes humanos y económicos de la enfermedad (Hagger et al., 2019). Desde el campo de las ciencias del comportamiento y particularmente desde la teoría del nudge se han desarrollado numerosos ejemplos de intervenciones costo-efectivas mediante la aplicación de señales ambientales que ayuden a tomar decisiones y ejecutar comportamientos saludables exclusivamente en base a pequeñas modificaciones de la arquitectura de decisión e intervenciones sencillas y respetuosas del libre albedrío (Vallgård, 2012; Hansen et al., 2016). Adicionalmente, se requiere mejorar la percepción de riesgo y susceptibilidad a la enfermedad, la gradual eliminación de barreras y el fortalecimiento de los niveles de motivación autónoma de los pacientes trasplantados, que aumenten la sostenibilidad de comportamiento protectorio a futuro. En el marco del contexto epidemiológico del país, se espera generar conocimiento específico sobre el impacto de la aplicación de principios de la economía y la psicología comportamental y la utilización de nudge para mejorar la adherencia en TR. Dado que se trata de una estrategia que tiene en cuenta los sesgos cognitivos y apunta al cambio en la estructura de toma de decisiones, el proyecto proporciona una intervención innovadora para este tipo de pacientes. .

8. Personal asignado al proyecto y personal a contratar; detalle de las tareas a realizar por cada integrante

1. **Responsable técnico-científico:** Nicolás Brunet Adami. Institución: Universidad de la República/Facultad de Psicología/Instituto de Psicología de la Salud. Descripción de tareas a desarrollar: coordinación del proyecto, diseño de la intervención basada en nudge, diseño del sistema de información de seguimiento, evaluación de riesgo y alerta para pacientes, análisis de datos, comunicación y difusión de resultados.
2. **Investigadora:** Mariana Andrea Seija Alves. Institución: Universidad de la República/Facultad de Medicina/Hospital de Clínicas. Descripción de tareas a desarrollar: reclutamiento de pacientes, diseño de nudge, procesamiento de datos, comunicación y difusión de resultados.

3. **Investigador:** Manuel Ibarra Viñales. Institución: Universidad de la República/Facultad de Química/Depto. de Ciencias Farmacéuticas. Descripción de tareas a desarrollar: Evaluación cuantitativa de la adherencia mediante modelos farmacocinéticos poblacionales.
4. **Investigador:** Nahuel Suñol. Institución: Universidad de la República/Facultad de Psicología/Instituto de Psicología de la Salud. Descripción de tareas a desarrollar: diseño de la intervención basada en nudge, diseño del sistema de información de seguimiento, evaluación de riesgo y alerta para pacientes, análisis de datos.
5. **Investigador:** Oscar Alberto Noboa Aldecoa. Institución: Universidad de la República/Facultad de Medicina/Hospital de Clínicas. Descripción de tareas a desarrollar: consultor, diseño y discusión de resultados.
6. **Investigadora:** Giuliana Tórtora Torres. Institución: Universidad de la República/Facultad de Psicología/Instituto de Psicología de la Salud. Descripción de tareas a desarrollar: diseño de la intervención basada en nudge, diseño del sistema de información de seguimiento, evaluación de riesgo y alerta para pacientes, análisis de datos.
7. **Investigadora:** Cecilia María Durán Arocena. Institución: Universidad de la República/Facultad de Medicina/Hospital de Clínicas. Descripción de tareas a desarrollar: Reclutamiento de pacientes, diseño de nudge, procesamiento de datos, entrevista a pacientes.
8. **Investigadora:** Cecilia Maldonado Corbo. Institución: Universidad de la República/Facultad de Química/Hospital de Clínicas. Descripción de tareas a desarrollar: Dosificación de Tacrolimus y medida de variabilidad intrapaciente.

En resumen, en este proyecto se reúnen capacidades nacionales para intentar buscar soluciones al problema de la adherencia pre y postrasplante, combinando distintos equipos de trabajo:

- *Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas:* cuenta con un programa de trasplante renal de seguimiento con experiencia en estudios de cohorte retro-prospectivo; que además tiene vinculación académica con los otros tres centros de trasplantes nacionales; ya cuenta con un sistema informático realizado a la carta para los pacientes con trasplante renal y un registro sólido que data desde 1978, donde se registran variables de resultado y dosificación de fármacos.
- *Laboratorio de Nudge e intervenciones en salud de la Facultad de Psicología:* basa su trabajo en la teoría del nudge (o empujoncito) mediante la aplicación de señales ambientales que podrían ayudar a tomar decisiones y ejecutar comportamientos saludables exclusivamente a base de pequeñas modificaciones en la arquitectura de toma de decisiones e intervenciones sencillas y respetuosas del libre albedrío. En el laboratorio se intenta identificar y modelar comportamientos en salud con base en modelos cognitivos de salud, y trabajando de manera colaborativa con organismos públicos, sociedad civil y otros actores públicos interesados. El laboratorio cuenta con capacidades técnicas y humanas de investigación de calidad que permiten aplicar modelos sociocognitivos para la comprensión del comportamiento en salud basados en evidencia científica. El mismo se propone apoyar a actores interesados en el diseño y la evaluación de resultados e impacto de diferentes tipos de intervenciones de promoción de salud específicas (comportamentales, educativas, psicológicas, comunicacionales, etc.).
- *Grupo interdisciplinario para el desarrollo de la dosificación de precisión de la Facultad de Química:* combina las capacidades existentes en Uruguay, consolidando en el marco de trabajo basado en aportes interdisciplinarios que caracterice desafíos y/u oportunidades para la implementación del paradigma “toma de decisiones informadas con modelos” en el ámbito

asistencial humano y veterinario. En el marco de este grupo, el Centro de Nefrología viene colaborando hace algunos años, construyendo acerca de Modelos predictivos para apoyar el seguimiento farmacoterapéutico en trasplante renal (tesis de Doctorado de Martin Umpierrez, tutores Manuel Ibarra y Oscar Noboa).

- *Departamento de Psicología Médica del Hospital de Clínicas*: ha trabajado en los últimos años en el problema de la no adherencia en las enfermedades crónicas a base de investigaciones cualitativas y cuantitativas; en ese contexto se desarrolla la tesis de Doctorado de Cecilia Duran "Evaluación de variables psicosociales implicadas en la adhesión a los tratamientos en un programa de Trasplante renal".

La propuesta cuenta con el aval de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS) Uruguay, lo que asegura la transferencia de resultados y lecciones aprendidas para el diseño y rediseño de la política pública en salud basada en evidencia no solamente para nuestro país, sino para toda la región.

9. Formación de recursos humanos

El proyecto se propone contribuir explícitamente a la formación de recursos humanos en los tres servicios universitarios involucrados: (1) dirección académica de proyectos de tesis de Maestría en Ciencias Cognitivas (Facultad de Psicología, Ciencias e Ingeniería) de Federico Scotti y Claudia Cambeiro, estudiantes de grado adscriptos al *Laboratorio de Nudge*, actualmente tutorados por el Prof. Brunet en tesis sobre el uso de nudge para screening y prevención de cáncer de próstata en Uruguay; (2) En el caso del HC, Cecilia Duran se encuentra realizando su doctorado en la temática de evaluación de variables psicosociales implicadas en la adherencia a los tratamientos en el programa de Trasplante renal en el hospital; (3) se propone la creación de un cargo grado 1 para el Centro de Nefrología, y dos extensiones horarias para grados 1 de Facultad de Psicología.

Vinculación con otros proyectos de investigación y actividades de enseñanza

Se propone continuar y profundizar las líneas de trabajo iniciadas en el año 2021 con apoyo de ANII sobre la base de evidencias ya recolectadas y se articula en la actual propuesta con los tres servicios mencionados. La propuesta busca fortalecer la integración académica en dos líneas de trabajo concretas: (1) aplicaciones de nudges e intervenciones conductuales en salud del Laboratorio de Nudge e Intervenciones en Salud de la Facultad de Psicología, en conjunto con el Centro de Nefrología del HC y el Grupo interdisciplinario para el desarrollo de la dosificación de precisión de la Facultad de Química; (2) evaluación de variables psicosociales implicadas en la adhesión a los tratamientos en el programa de Trasplante renal del Departamento de Psicología Médica del Hospital de Clínicas. Asimismo, a nivel de grado se propone: (1) postular al programa PAIE con 6 a 10 estudiantes del seminario "Modelos sociocognitivos y nudge para intervenciones comportamentales en salud" ofrecido por Nicolás Brunet; (2) abrir un proyecto curricular interservicio de 15 cupos para estudiantes de grado de la Facultad de Psicología (primer semestre 2026); y 3) estimular la realización de Trabajos Finales de Grado en la temática del proyecto (entre 2026 y 2027). A nivel de posgrado se propone: (1) ofertar el curso "Diseño de intervenciones comportamentales en salud basadas en nudge" en el marco de la Maestría en Ciencias Cognitivas, que será coordinado por el Prof. Brunet; y (2) ofertar una nueva edición (2026) del curso "Introducción al análisis de Historia de Eventos". Este curso es ofertado periódicamente a nivel de posgrado por el Prof. Brunet desde su primera edición en 2016.

10. Equipos y materiales, si corresponde. Descripción de equipos y materiales disponibles para el desarrollo del proyecto; en caso de solicitar nuevos equipos y materiales, se requiere fundamentar su necesidad.

Se programará e implementará una plataforma digital de seguimiento y evaluación de adherencia de los pacientes, que quedará instalada en el HC. Además, se digitalizarán los registros en papel correspondientes a las cohortes previas a la intervención. Para el envío de nudges de tipo “Norms_díálisis”, “Agenda_estudios”, “Controles_default” y “Envío_recordatorios”, se utilizará un software de mensajería automática por medio de SMS y WhatsApp que será adquirido mediante la compra de la licencia. Por otra parte, este servicio también será utilizado para la creación de procesos automatizados para gestionar interacciones con los pacientes (chatbot) en el caso de que sea necesario (por ej. recoordinar agenda de consulta predeterminada). Tanto el *Laboratorio de Nudge e Intervenciones en Salud* de la Facultad de Psicología, el *Centro de Nefrología* del HC, y *Grupo interdisciplinario para el desarrollo de la dosificación de precisión de la Facultad de Química*, cuentan con el equipamiento y materiales necesarios para la implementación de la intervención y la plataforma, adaptada al procedimiento de seguimiento clínico de los pacientes pre-TR y post-TR.

11. Cronograma general de ejecución (en bimestres)

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Resultados esperados
Diseño de una estrategia de intervención de estímulos comportamentales basada en nudge													Implementar una estrategia de intervención de estímulos comportamentales basada en diferentes tipos de nudge: específicos, personalizados y aplicados en gradiente (considerando el NNN), dirigida a pacientes pre y pos TR, según sus niveles de riesgo (alto, medio, bajo)
Programación de instrumentos (cuestionarios y escalas psicológicas) en plataforma digital de seguimiento del HC ampliada													Contar con una plataforma digital de seguimiento y evaluación de adherencia del HC ampliada, que contenga el registro de: variables clínicas, indicadores de desempeño del paciente en su adherencia al tratamiento, y de creencias y motivación en salud
Estimación recurrente de modelos de riesgo y probabilidades de comportamiento esperado													Se contará con un sistema de evaluación de riesgo de los pacientes pre y post TR en seguimiento, estimando niveles de riesgo según probabilidades de comportamiento esperado
Implementación													Se aplicará una intervención

n de sistema de mensajería automática y aplicación de los nudge a grupo tratamiento pre y post TR												personalizada, de cantidad y tipo de nudge, para grupos de pacientes en función de su nivel de riesgo (alto, medio, bajo) a la no adherencia.
Determinación de efectividad de la intervención sobre los niveles de adherencia general de la población de pacientes en seguimiento												Evaluación del desempeño general del comportamiento de los pacientes “tratamiento” (a quienes se les aplicó la intervención de nudges) y control, en ambas ramas pre y post TR.
Difusión y divulgación de resultados												Presentación de resultados en evento público y con actores interesados: Ministerio de Salud Pública, Fondo Nacional de Recursos, actores del sistema de salud. Redacción de informes y artículos científicos en revistas médicas, psicología y comportamiento, economía y ciencias sociales. Realización de infografías y videos explicativos para difundir en redes sociales y en el sitio web de trasplante, trabajando en conjunto con la Asociación de Trasplantados del Uruguay.

12. Financiación

El presente proyecto obtuvo financiamiento del programa a Proyectos de Investigación y Desarrollo (Proyectos I+D 2024) de la Comisión de Investigación Científica (CSIC, UdelaR). Se prevé su ejecución a partir de abril de 2025.

Referencias

Aggarwal, C. C., Hinneburg, A., & Keim, D. A. (2018). A review of clustering techniques and developments. *Neurocomputing*, 234, 249-264. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2017.01.075>

Altamirano, E., Correa, F., Lamberti, L., Montandón, A., Tavani, A., Ubilla, R., Garau, M., Astesiano, R., Santiago, J., Noboa, O., López, G., Nin, M., & Seija, M. (2021). Causas y factores de riesgo de

fracaso tardío de los trasplantes renales: experiencia del Hospital de Clínicas 2000-2017. *Anales de la Facultad de Medicina*, 8.

Añón, M. B., Silva, G. E., Álvarez, L. M., Ibarreche, M. L., Prieto, G., Hernández, L. M., ... & Seija, M. (2021). Impacto de sobrepeso-obesidad pre y post trasplante renal Estudio retrospectivo, Hospital de Clínicas, 2000-2018. *Anales de la Facultad de Medicina*, 8.

Axelrod, D., Schnitzler, M. A., Xiao, H., Anjum, S., Gallichio, M. H., Gajjar, A. R., ... & Lentine, K. L. (2017). The Incremental Cost of Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A National Cohort Analysis. *American Journal of Transplantation*, 17, 3123–3130.

Belaiche, S., Decourrière, L., Dharancy, S., Noël, C., Wémeau, J. L., & Hazzan, M. (2018). Factors associated with the variability of calcineurin inhibitor blood levels in kidney recipients grafted for more than 1 year. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 32, 88–97.

Bertelli, E., Mercatelli, L., Savi, E., Pili, A., Verna, S., Palombella, A., ... Miele, V. (2019). Surgical margin follow-up after nephron-sparing surgery: the possible role of CEUS. *Journal of Ultrasound*. doi:10.1007/s40477-019-00413-1

Bestard, O., & Grinyó, J. (2019). Refinement of humoral rejection effector mechanisms to identify specific pathogenic histological lesions with different graft outcomes. *American Journal of Transplantation*, 19, 952–953.

Brunet, N., Fernández-Theoduloz, G., & López-Gómez, A. (2019). Toma de decisiones y comportamientos sexuales en adolescentes. Diseño y resultados de un estudio en Uruguay (2017-2019). Montevideo: Universidad de la República, UNFPA.

Chandler, J. L., Sox, L. R., Gunsolley, J. R., Treiber, F. A., & McGillicuddy, J. W. (2017). Associations Between Medication Nonadherence and Perceived Stress Among Kidney Transplant Recipients. *Progress in Transplantation*, 27, 396–397.

Chisholm, M. A., Lance, C. E., Williamson, G. M., & Mulloy, L. L. (2005). Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence barrier instrument. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(1), 181–188. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh576>

Chisholm-Burns, M. A., Spivey, C. A., Zivin, J. G., Lee, J. K., Sredzinski, E., & Tolley, E. A. (2013). Improving outcomes of renal transplant recipients with behavioral adherence contracts: a randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation*, 13(9), 2364-2373.

Choudhury, S., Haldar, B., & Pal, D. K. (2023). Spectrum of lower urinary tract symptoms after renal transplant among adult non-urollogic anuric patients and their management in a tertiary care center. *Urologia*, 90(1), 20-24. <https://doi.org/10.1177/03915603211048150>

Cossart, A. R., Staats, C. E., Campbell, S. B., Isbel, N. M., & Cottrell, W. N. (2019). Investigating barriers to immunosuppressant medication adherence in renal transplant patients. *Nephrology*, 24, 102–110.

Cleves, M., Gould, W. W., & Marchenko, Y. V. (2016). *An introduction to survival analysis using Stata* (Revised 3rd ed.). Stata Press.

Del Rosario Dzib-Poot, Y. N., Cerda-Carranza, I., Estrella-Chulim, N. G., & Chalate-Molina, H. (2021). Estudios Sociales. *Revista Española de Investigaciones Sociológicas*, 31, 291.

Dolan, P., Hallsworth, M., Halpern, D., King, D., & Vlaev, I. (2010). MINDSPACE: influencing behaviour for public policy.

Ehram, J., Tiedemann, K., Maillard, N., Mariat, C., Heng, A. E., Hadj-Aissa, A., ... & Koenig, A. (2022). Kidney Retransplantation after Graft Failure: Variables Influencing Long-Term Survival. *Journal of Transplantation*, 2022, 1–8.

Everitt, B.S., Landau, S., Leese, M., & Stahl, D. (2011). *Cluster analysis*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470977811>

Fondo Nacional de Recursos. (n.d.). Informe de Presupuesto y Proyección para el ejercicio 2021-2022. https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/07/informe_presupuesto_2021-22.pdf

Gaston, R. S. (2016). Improving long-term outcomes in kidney transplantation: towards a new paradigm of post-transplant care in the United States. *Kidney International*, 127, 350–362.

Gauronas, P., & Silva, M. (n.d.). Reingreso a diálisis luego del fracaso del injerto renal. Análisis de sobrevida y características de la población al ingreso.

Global Observatory on Donation and Transplantation. (2018). *Summary Global Report 2018*. GODT. Recuperado de <https://www.transplant-observatory.org>

Ghahramani, N. (2015). Potential impact of peer mentoring on treatment choice in patients with chronic kidney disease: a review.

Girerd, S., Duclos, A., Loos, C., Hazzan, M., Glowacki, F., Vidal, E., ... & Alberti, C. (2022). Association between kidney retransplantation and survival according to age in the French national cohort of dialysis patients. *American Journal of Transplantation*, 22, 2028–2040.

GODT. (2018). Summary Global Report 2018.

Gupta, A. K., Kooroor, J. G., & Bacchi, S. (2023). Nudge theory can Be used to optimize cardiac surgery inpatient management. *Journal of Cardiac Surgery*, 2023.

Hagger, M. S., Hankonen, N., Kangro, E. M., Lintunen, T., Pagaduan, J., Polet, J., Ries, F., & Hamilton, K. (2019). Trait Self-Control, Social Cognition Constructs, and Intentions: Correlational Evidence for Mediation and Moderation Effects in Diverse Health Behaviors. *Applied psychology. Health and well-being*, 11(3), 407–437. <https://doi.org/10.1111/aphw.12153>

Hallsworth, M., Snijders, V., Burd, H., Prestt, J., Judah, G., Huf, S., & Halpern, D. (2016). Applying behavioral insights: simple ways to improve health outcomes. Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health, 29-30.

Hirt-Minkowski, P., De Serres, S. A., & Ho, J. (2015). Developing Renal Allograft Surveillance Strategies – Urinary Biomarkers of Cellular Rejection. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 2, 61.

Huertas-Vieco, M. P., Guillén, E., Morales, E., & Torralbo, A. (2014). Psychosocial factors and adherence to drug treatment in patients on chronic haemodialysis. *Nefrología*, 34, 737–742.

Koo, E. H., Jang, H. R., Lee, J. E., Chung, B. H., Kang, S. W., Park, S. K., ... & Kim, C. D. (2015). The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Research and Clinical Practice*, 34, 160–164.

Lades, L. K., & Delaney, L. (2022). Nudge forgood. *Behavioural Public Policy*, 6(1), 75-94.

Lin, S., Fetzer, S. J., Lee, P., & Chen, C. (2011). Predicting adherence to health care recommendations using health promotion behaviours in kidney transplant recipients within 1-5 years post-transplant. *Journal of Clinical Nursing*, 20, 3313–3321.

- Long, J., & Freese, J. (2014). Regression models for categorical dependent variables using Stata, Third edition. Stata press.
- Lorenz, E. C., Prieto M., Park, W. D., Kremers, W. K., Prendergast, M. B., Matas, A. J., & Stegall, M. D. (2018). Long-term Immunosuppression Adherence After Kidney Transplant and Relationship to Allograft Histology. *Transplantation Direct*, 4, e392.
- Malheiro, J., Tafulo, S., Dias, L., Martins, L. S., Fonseca, I., Castro-Henriques, A., & Cabrita, A. (2018). Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival. *Human Immunology*, 79, 413–423.
- Mamode, N., Acharya, V., Adams, D., Cockwell, P., Cook, T., Dorling, A., ... & Oniscu, G. C. (2022). European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. *Transplant International*, 35.
- Mandelbrot, D. A., Pavlakis, M., Karp, S. J., Johnson, S. R., Hanto, D. W., & Rodrigue, J. R. (2020). KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *American Journal of Kidney Diseases*, 75, 299–316.
- Martin Libertad, L., Bayarre Héctor, B., & Grau Jorge, B. (2008). Validación del cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau) para evaluar la adherencia terapéutica en hipertensión arterial. *Revista Cubana de Salud Pública*, 34(1).
- Mathes, T., Großpietsch, K., Neugebauer, E. A. M., & Pieper, D. (2017). Interventions to increase adherence in patients taking immunosuppressive drugs after kidney transplantation: a systematic review of controlled trials. *Systematic Reviews*, 6, 236.
- Montgomery, R. A., Lonze, B. E., King, K. E., Kraus, E. S., Kucirka, L. M., Locke, J. E., ... & Segev, D. L. (2011). Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival. *New England Journal of Medicine*, 365, 318–326.
- Murayama, H., Takagi, Y., Tsuda, H., & Kato, Y. (2023). Applying Nudge to Public Health Policy: Practical Examples and Tips for Designing Nudge Interventions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20.
- Nevins, T. E., Kruse, L., Skeans, M. A., & Thomas, W. (2001). The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney International*, 60, 1565–1570.
- Noboa, O., Nin, M., & Astesiano, R. (2018). Informe anual 2023 Sector Trasplante Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas.
- Office of Behavioral and Social Sciences Research (OBSSR). (2016). OBSSR Strategic Plan 2017-2021. National Institutes of Health. <https://obssr.od.nih.gov/sites/obssr/files/OBSSR-SP-2017-2021.pdf>
- Oh, C.-K., Bang, J. B., Kim, S.-J., Huh, K. H., Kim, S. J., Jeon, J. S., Han, S. Y., Cho, H. R., Kwon, Y. J., Lee, S. H., & Kim, Y. S. (2020). Improvement of medication adherence with simplified once-daily immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: A prospective cohort study. *Asian Journal of Surgery*, 43(6), 660–667. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.07.011>
- O'Regan, J. A., Canney, M., Connaughton, D. M., O'Kelly, P., Williams, Y., Collier, G., ... & O'Seaghdha, C. (2016). Tacrolimus trough-level variability predicts long-term allograft survival following kidney transplantation. *Journal of Nephrology*, 29, 269–276.

Oberlin, S. R., Parente, S. T., & Pruett, T. L. (2016). Improving medication adherence among kidney transplant recipients: Findings from other industries, patient engagement, and behavioral economics—A scoping review. *SAGE Open Medicine*, 4.

O'Connor, K. D., & Wilson, F. P. (2023). Nudging toward Progress: The State of Clinical Decision Support in Nephrology. *Kidney News Online*, 15(6). https://www.kidneynews.org/view/journals/kidney-news/15/6/article-p10_4.xml

Organización Mundial de la Salud. (2004). Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción.

Organización Panamericana de la Salud. (2017). *Salud en las Américas+*, edición del 2017. Resumen: Panorama regional y perfiles de los países. Organización Panamericana de la Salud. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34321>

Parnizari, P., Miranda, V., Simoes, P., Fernandez, A., Pastorini, P., Farolini, R., ... & Seija, M. (2021). Causas de retraso en la evaluación pre-trasplante renal de los pacientes incluidos en lista de espera. In XII Congreso Uruguayo de Nefrología 2021.

Pérez Tamajón, L., Marrero Miranda, D., Álvarez González, A., Rodríguez Adanero, C., & González Rinne, J. (2016). Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal. *Nefrología al Día*. Sociedad Española de Nefrología.

Pinsky, B. W., Takemoto, S. K., Lentine, K. L., Burroughs, T. E., Schnitzler, M. A., & Salvalaggio, P. R. (2009). Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to Immunosuppression. *American Journal of Transplantation*, 9, 2597–2606.

Poggio, E. D., Augustine, J. J., Arrigain, S., Brennan, D. C., & Schold, J. D. (2021). Long-term kidney transplant graft survival—Making progress when most needed. *American Journal of Transplantation*, 21, 2824–2832.

Rao, P. S., Schaubel, D. E., Wei, G., & Fenton, S. S. A. (2006). Evaluating the Survival Benefit of Kidney Retransplantation. *Transplantation*, 82, 669–674.

Registro Uruguayo de Diálisis. (2022). Informe 2022.

Reich, M., Costa-Ball, C. D., & Remor, E. (2016). Estudio de las propiedades psicométricas del Brief COPE para una muestra de mujeres uruguayas. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 34(3), 615–636. <https://doi.org/10.12804/apl34.3.2016.13>

Ruiz Calzado, M. R. (2014). La adherencia terapéutica en el paciente trasplantado renal. *Enfermería Nefrológica*, 16, 258–270.

Scheel, J. F., Schober, G., Abolhassani, F., & Amico, P. (2018). Psychosocial Variables Associated with Immunosuppressive Medication Non-Adherence after Renal Transplantation. *Frontiers in Psychiatry*, 9.

Seija, M., Nin, M., Astesiano, R., Ferrari, S., & Noboa, O. (2017). Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Revista Latinoamericana de Nefrología*, 4, 119–130.

Sellarés, J., de Freitas, D. G., Mengel, M., Reeve, J., Einecke, G., Sis, B., Hidalgo, L. G., Famulski, K., Matas, A. J., & Halloran, P. F. (2012). Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *American Journal of Transplantation*, 12, 388–399.

- Service, O., Hallsworth, M., Halpern, D., Algate, F., Gallagher, R., Nguyen, S., ... & Kirkman, E. (2014). EAST: Four simple ways to apply behavioural insights. https://www.bi.team/wp-content/uploads/2015/07/BIT-Publication-EAST_FA_WEB.pdf
- Song, T., Yang, L., Liu, X., Tan, X., Lu, K., & Liu, Y. (2019). Increasing Time in Therapeutic Range of Tacrolimus in the First Year Predicts Better Outcomes in Living-Donor Kidney Transplantation. *Frontiers in Immunology*, 10.
- Thaler, R. H., & Sunstein, C. R. (2008). *Nudge: Improving decisions about health, wealth, and happiness*.
- Torales, S., Gil, S., Alvarez, L., Trujillo, M. A., & Munoz, A. (2021). Evaluación económica comparativa sobre terapias de reemplazo renal en Argentina, Costa Rica y Uruguay. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 45, 1.
- Umpiérrez, M., Guevara, N., Ibarra, M., Fagiolino, P., Vázquez, M., & Maldonado, C. (2021). Development of a population pharmacokinetic model for cyclosporine from therapeutic drug monitoring data. *BioMed Research International*, 2021, 1-9.
- Vallgård, S. (2012). Nudge-A new and better way to improve health? *Health Policy*, 104, 200–203.
- Van Loon, E., Bernards, J., Van Craenenbroeck, A. H., & Naesens, M. (2019). The causes of kidney allograft failure. *Transplantation*, 1. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003012>
- Van Loon, E., Bernards, J., Van Craenenbroeck, A. H., & Naesens, M. (2020). The Causes of Kidney Allograft Failure: More Than Alloimmunity. A Viewpoint Article. *Transplantation*, 104, e46–e56.
- Villeneuve, C., Laroche, M.-L., Essig, M., Kessler, M., & Gard, T. (2020). Adherence profiles in kidney transplant patients: Causes and consequences. *Patient Education and Counseling*, 103, 189–198.
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y. C., Held, P. J., & Port, F. K. (1999). Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *New England Journal of Medicine*, 341, 1725–1730.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

Anexo

1. Tabla_nudges. Tipos de nudges diseñados por comportamiento objetivo. Se incluye el uso del marco EAST: F=fácil; A=atractivo; S=social; O=oportuno (Service et al., 2014).

Pre-Trasplante			
Comportamiento objetivo	Fricciones/barreras	Motor/facilitador	Nudge
Concurrir a Centro de diálisis la cantidad indicada de sesiones	-Ausentismo/olvidos -Dificultad de afrontamiento, emociones negativas -Bajo soporte social	-Entender la importancia de cumplir con los objetivos de diálisis	Norms_diálisis: Feedback social al completar las sesiones, informando el cumplimiento de metas de los demás pacientes (Por ej: "Al día de hoy el 80% de los pacientes en lista ya completaron sus sesiones de diálisis") (S) Encuentros_social: implementación de “peer mentoring” entre pacientes trasplantados (Ghahramani, 2015), promoción de contacto con ATUR (Asociación de trasplantados del Uruguay) (S). Contacto_ref_social: inclusión de contacto de referencia (familiar, pareja, amigo) a la mano y de fácil acceso para el médico en historial del paciente (Gupta et al., 2023) (S)
Realización de estudios (examen sangre, ecografía, consulta cardiológica, psicológica y con anestesista) en menos de tres meses	-Cantidad de estudios -Miedos -Procanistación	-Realizar varios en un mismo día -Entender la importancia de realizarse los estudios cuanto antes	Agenda_estudios: Agenda predeterminada de estudios a completar en dos días de la semana (F-O)

Post-trasplante			
Toma de medicación (inmunosupresor) diaria y a la misma hora, alejada de las comidas	-Toma inadecuada de inmunosupresor -Olvidos -Efectos secundarios de medicación -Sensación de bienestar y seguridad lleva a descuidos en medicación -Dificultad de hacerse cargo de un autotratamiento	-Entender la importancia de la adherencia al tratamiento debido a las posibilidades de rechazo del trasplante (recursos finitos)	Contrato_anual: Firma de “contrato conductual” anual en primera consulta del año, apelando al compromiso del paciente. Inclusión de mensaje con componente social (S)
Concurrencia a controles indicados: -una vez por mes en trasplantados ese año -al menos una vez cada 4 meses en trasplantados hace más de 1 año	-Olvidos llevan a ausentismos -Baja percepción de susceptibilidad/severidad de la enfermedad y probabilidad de rechazo del trasplante	-Entender la importancia de realización de controles para minimizar posibilidades de rechazo del trasplante (recursos finitos)	Controles_default: personalizadas para agenda médica de controles en cadena (una vez concurre ya queda agendado el próximo) (F) Envío_recordatorios: personalizados de consulta agendada (vía sms o whatsapp) (A-O) Contacto_ref_social