



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**  
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES**  
**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**TESIS**

**ANEMIA POSTRASPLANTE RENAL, SU EFECTO EN LA  
FUNCION Y EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO**

**PRESENTA**

**Mariana Zavaleta Martínez**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD  
EN MEDICINA INTERNA**

**ASESOR**

**Dr. Alfredo Chew Wong**

**Aguascalientes, Ags., Febrero del 2016**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

MARIANA ZAVALA MARTÍNEZ  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“ANEMIA POSTRASPLANTE RENAL, SU EFECTO EN LA FUNCIÓN Y EN LA SOBREVIDA DEL INJERTO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Medicina Interna**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., 26 de Enero de 2016.

**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar  
c.c.p. Archivo



CARTA DE ASESORES

*[Handwritten signature]*  
DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA CHMH

*[Handwritten signature]*  
DR. MIGUEL ANGEL REYES AMADOR

PROFESOR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA

*[Handwritten signature]*  
DR. ALFREDO CHEW WONG

ASESOR DE TESIS

*[Handwritten signature]*  
DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA CHMH

AGUASCALIENTES, AGS A ENERO DE 2016



ccp. Jefatura de Enseñanza e Investigación CHMH

Archivo



**CARTA DE ACEPTACIÓN Y REVISIÓN DE TESIS**

**DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES**

**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA CHMH**

**DR. MIGUEL ANGEL REYES AMADOR**

**PROFESOR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA**

**DR. ALFREDO CHEW WONG**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA CHMH**

**AGUASCALIENTES, AGS A ENERO DE 2016**

ccp. Jefatura de Enseñanza e Investigación CHMH

Archivo





AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS



*[Signature]*  
DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA CHMH

*[Signature]*  
DR. MIGUEL ANGEL REYES AMADOR

PROFESOR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA

*[Signature]*  
DR. ALFREDO CHEW WONG  
ASESOR DE TESIS

*[Signature]*  
DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y-ENSEÑANZA CHMH

AGUASCALIENTES, AGS A ENERO DE 2016



ccp. Jefatura de Enseñanza e Investigación CHMH

Archivo



**PROGRESO  
para  
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/131/2015

Aguascalientes, Ags., a 03 de Noviembre de 2015

**DRA. MARIANA ZA VALETA MARTÍNEZ  
MEDICO RESIDENTE IV DE MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T E .**

Estimada Dra. Zavaleta Martínez:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, revisa la modificación realizada en el título de su tesis por cambios en la logística, debido a que no modifica el objetivo de la misma, se autoriza dicho cambio, quedando como se describe a continuación:

**"ANEMIA POSTRASPLANTE RENAL Y SU EFECTO EN LA FUNCIÓN Y EN LA SOBREVIVENCIA DEL INJERTO, EXPERIENCIA DE 5 AÑOS".**

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

**A T E N T A M E N T E**

**DR. EFRÉN FLORES ÁLVAREZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA, Jefe del Dpto. Enseñanza.  
DR. ALFREDO CHEW WONG.- Asesora de Tesis.

EFA/cjg\*



[www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/](http://www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/)

C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. | C.P. 20230  
Tel: 01 (449) 994 67 20 | Fax: 01 (449) 994 67 48

Centenario  
**HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO**



## AGRADECIMIENTOS

A mis padres Ana Rosa, William; mi hermana y mejor amiga Marisol, a mi esposo Oscar, por ser precisamente el Oscar de mi vida. Quienes comprendieron mi ausencia, apoyaron mi sueño, y siempre me estimularon a seguir adelante, gracias a ellos puedo decir que lo tengo todo.

A mi familia y amigos de mi querida residencia , Daniel Rangel ,Alfonso Delgadillo ,Fabián Haro , Nallely Barrientos, Huitzilihuitl Saucedo, Flavio Cuellar, Miguel Armas, Elizabeth García, Ricardo Zárate, Israel Almanza, Ana Laura Shiguetomi, Jonatan Gutiérrez , Christian Guevara, Cecilia Valdivia , Javier Gaytan; y ahora adscritos Miguel Angel Reyes, Víctor Hugo Moreno, Paulina Guerrero y Cristina Bonilla, porque aprendí más tratando diariamente de ser un ejemplo con mi trabajo y con lo que trate de enseñarles, y con lo mucho que me enseñaron, en los años que compartieron conmigo la residencia, pero sobre todo porque no hubo día que no nos riéramos o que tratáramos de ver el lado positivo de las cosas pese a la adversidad.

Al Dr. Samuel Dueñas Campos quien me dirigió desde antes de entrar a la residencia hacia el camino correcto, Medicina Interna, y siempre ha sido además de un maestro para la ciencia, un maestro en mi formación como persona.

Al Dr. Alejandro Rodríguez Zubieta, quien fue mi mayor maestro durante mi formación en la residencia, siempre siendo exigente en la presentación, el análisis clínico, diagnóstico diferencial y actitud ante la vida.

Al Dr. Antonio Flores Carrizalez, Dra. Guadalupe Ricalde, Dr. Rodolfo Delgadillo, Dra Irene López de la Cruz , Dr .Edgar Reyes y al Dr. Alfredo Chew Wong, quienes estuvieron conmigo en el momento más difícil de mi residencia y me dieron su apoyo incondicional.

A los residentes de otras especialidades en especial a Verónica Escobedo, Misael Trujillo y Luz Contreras de Terapia Intensiva, Karla Lizzete Álvarez y Miguel Ángel Ruiz de traumatología y ortopedia, Gerardo Sánchez y Usamah Caldera de Cirugía General, Estefanía Velázquez de Anestesiología, por siempre confiar en mí.

A todos los internos del CHMH quienes fueron en gran medida parte de mis objetivos de superación para prepararlos para la vida en el medio hospitalario mediante el estudio, la dedicación y el amor a la medicina.

Y por su puesto a todos los pacientes que me enseñaron a ser cada día más humana, a saber agradecer lo que tengo y a saber que la vida no la tenemos asegurada.

## DEDICATORIA

A MI PAPÁ , quien es el mayor ejemplo de fortaleza y sabiduría que hay en el mundo.

A MI MAMÁ , que es el amor más puro que tengo en mi vida.





## ÍNDICE GENERAL

|   |    |
|---|----|
| ÍNDICE GENERAL .....  | 1  |
| ÍNDICE DE TABLAS .....  | 3  |
| ÍNDICE DE GRÁFICAS .....  | 4  |
| ACRÓNIMOS .....   | 5  |
| RESUMEN .....   | 6  |
| ABSTRACT .....  | 7  |
| INTRODUCCIÓN .....  | 8  |
| CAPITULO I. MARCO TEORICO.....  | 10 |
| 1.1 Generalidades .....   | 10 |
| 1.2 Inmunosupresores.....   | 13 |
| 1.2.1 Inhibidores de la calcineurina.....   | 13 |
| 1.2.1.1 Ciclosporina .....  | 14 |
| 1.2.1.2 Tacrolimus.....   | 14 |
| 1.2.2 Inhibidores del blanco de la rapamicina.....                                      | 15 |
| 1.2.2.1 Sirolimus.....  | 15 |
| 1.2.3 Agentes antiproliferativos .....  | 16 |
| 1.2.3.1 Azatioprina .....   | 16 |
| 1.2.3.2 Micofenolato de mofetilo.....   | 16 |
| 1.2.4 Anticuerpos.....  | 17 |
| 1.2.4.1 Antagonistas del receptor de interleucina 2 IL-2R daclizumab y basiliximab..... | 17 |
| 1.2.4.2 Globulina Antitimocítica y Anticuerpo monoclonal anti CD-3.....                 | 17 |
| 1.2.5 Corticoesteroides.....  | 18 |
| 1.3 Anemia.....   | 18 |
| 1.4 Riesgo cardiovascular .....   | 20 |

|  |    |
|--|----|
| 1.5 Enfermedad renal crónica.....                                | 21 |
| CAPÍTULO II. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....                | 22 |
| 2.1 Objetivos.....   | 22 |
| 2.1.1 Objetivo Primario.....                                     | 22 |
| 2.1.2 Objetivos específicos .....                                | 22 |
| CAPÍTULO III, MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.....                 | 23 |
| 3.1 Tipo de estudio.....   | 23 |
| 3.2 Universo de estudio .....                                    | 23 |
| 3.3 Criterios de Inclusión .....                                 | 23 |
| 3.4 Criterios de exclusión .....                                 | 23 |
| 3.5 Criterios de eliminación .....                               | 23 |
| 3.6 Selección de la muestra.....                                 | 24 |
| 3.7 Obtención, ordenamiento y procesamiento de datos.....        | 24 |
| 3.8 Consentimiento bajo información e implicaciones éticas ..... | 24 |
| RESULTADOS .....   | 25 |
| DISCUSIÓN .....  | 38 |
| CONCLUSIÓN.....  | 41 |
| GLOSARIO.....  | 42 |
| BIBLIOGRAFÍA .....   | 44 |

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. nemia postrasplante renal en la última consulta.....34  
Tabla 2. Análisis multivariado.....37



## ÍNDICE DE GRÁFICAS

|  |    |
|--|----|
| Gráfica 1. Género.....   | 25 |
| Gráfica 2. Lugar de precedencia de pacientes.....                                | 26 |
| Gráfica 3. Sobrepeso en pacientes pretrasplante renal.....                       | 27 |
| Gráfica 4. Tipo de transplante.....  | 27 |
| Gráfica 5. Causa de enfermedad renal crónica.....                                | 28 |
| Gráfica 6. Pacientes en tratamiento renal sustitutivo previo al transplante..... | 29 |
| Gráfica 7. Anemia postrasplante renal.....                                       | 30 |
| Gráfica 8. Pacientes con anemia y sobrepeso IMC > 25.....                        | 31 |
| Gráfica 9. Pacientes con Diabetes y Anemia.....                                  | 32 |
| Gráfica 10. No adherencia a seguimiento en consulta.....                         | 33 |
| Gráfica 11. Anemia postrasplante renal.....                                      | 35 |
| Gráfica 12. Anemia actual y supervivencia de injerto.....                        | 36 |
| Gráfica 13. Anemia actual y sobrevida del paciente trasplantado.....             | 37 |

## ACRÓNIMOS

|              |   |
|--------------|---|
| APTR         | Anemia Pos trasplante Renal                     |
| CMV          | Citomegalovirus                                 |
| CRS          | Creatinina Sérica                               |
| DM           | Diabetes Mellitus                               |
| DNA          | Desoxiribonucleic acid                          |
| HAS          | Hipertensión Arterial Sistémica                 |
| IL           | Interleucina                                    |
| IMC          | índice de Masa Corporal                         |
| IRC          | Insuficiencia Renal Crónica                     |
| MMF          | Micofenolato de Mofetilo                        |
| mTOR         | Mammalian Target Of Rapamicin                   |
| TGF- $\beta$ | Tumoral Growth Factor beta                      |
| TRDF         | Trasplante Renal de Donador Finado              |
| TRDVNR       | Trasplante Renal de Donador Vivo No Relacionado |
| TRDVR        | Trasplante Renal de Donador Vivo Relacionado    |
| VCM          | Volumen Corpuscular Medio                       |

## RESUMEN

**Antecedentes:** La anemia postrasplante renal (APRT), se ha reportado con una prevalencia tan alta como del 38%, aunque su definición variable no ha permitido conocer con más exactitud su frecuencia. La toxicidad por medicamentos empleados en el pos trasplante y una función el injerto disminuida, son los principales mecanismos de producción de APRT.

**Objetivo:** Valorar el efecto de la presencia de anemia (hemoglobina menor a 12g/dL) en la función y sobrevida del injerto renal.

**Pacientes y Métodos:** Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes que recibieron trasplante renal en enero de 2010 a diciembre de 2014, incluimos a todos los pacientes mayores de 16 años de edad y que contaran con la información completa en el expediente clínico. Análisis estadístico: prueba exacta de Fisher, prueba de t no pareada, análisis de sobrevida de Kaplan Meyer, con prueba de log Rank y regresión logística múltiple. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como significativo.

**Resultados:** En el periodo de estudio realizamos 387 trasplantes renales en nuestro centro, de los cuales se incluyeron 322 que cumplieron los criterios de inclusión. Género masculino 225 pacientes (70 %) , 45 pacientes ( 14%) tienen DM2 . Cuarenta y cuatro pacientes (13.7%) desarrollaron APTR al 6to mes, Mientras que 81 pacientes desarrollaron anemia APTR al año (29 %).

**Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que el nivel hemoglobina menor a 12g/Dl o bien, la presencia de anemia está independientemente asociado de manera significativa con falla del injerto, como a pérdida del injerto.

## ABSTRACT

**Background:** anemia after renal transplantation (APRT) has been reported as high as a 38% prevalence, although the variable definition has not allowed us to more accurately frequency. The toxicity of drugs used in transplantation and after grafting decreased function are the main production mechanisms APTR

**Objective:** To evaluate the effect of the presence of anemia (less than 12g / dL hemoglobin) in the function and survival of the renal graft.

**Patients and Methods:** A retrospective analysis of patients who received a kidney transplant in January 2010 to December 2014, we include all patients over 16 years old and will have full information in the clinical record. Statistical analysis: Fisher's exact test, unpaired t-test, survival analysis Kaplan Meyer, with log rank test and multiple logistic regression. A value of  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** During the study period 387 perform kidney transplants at our center, of which 322 were included that met the inclusion criteria. 225 male patients (70%), 45 patients (14%) have type 2 diabetes. Forty-four patients (13.7%) developed APTR at 6 months, which was the standard by which we divide the population into two study groups, with ATPR (Hb  $10.6 \pm 1.5$  g / dl) and APTR (  $14 \pm 1.5$ g / dL).

**Conclusion :** Our results suggest that the serum level of hemoglobin or the presence of anemia are associated independently and significantly associated with graft failure , as graft loss.

## INTRODUCCIÓN

La anemia es una complicación frecuente en la población sometida a trasplante renal que, como se ha reportado en la literatura su frecuencia oscila entre el 38 al 40% de presentación y se ha relacionado con diversos factores, como la función renal, ferropenia, inmunosupresión, inflamación, pérdidas gastrointestinales, síndrome urémico hemolítico, infección por parvovirus B19, aunado a que tiene un fuerte impacto en la supervivencia del paciente y del injerto a largo plazo. Sin dejar de lado que la anemia, es un factor de riesgo cardiovascular potencialmente corregible por lo que detectarla a tiempo y saber sobre su impacto en la falla del injerto a corto, mediano y largo plazo es de relevancia. <sup>(1,2)</sup>

Los pacientes sometidos a trasplante renal reciben tratamiento con diversos fármacos inmunosupresores que, por sus efectos anti proliferativos, tienen efecto potencial de conducir a una peor respuesta eritropoyética medular con aparición o bien agravamiento de la anemia.

Las distintas definiciones de anemia no permiten establecer a partir de qué grado de la misma debe iniciarse tratamiento. Se han establecido parámetros con hemoglobina menor a 11.5g/dL para ambos sexos y otros más con hemoglobina menor a 13g/dl en caso del género masculino y 12 g/dl para pacientes del género femenino. Incluso se ha definido anemia postrasplante a aquellos pacientes con hematocrito menor a 36%. <sup>(3)</sup>

Sin esperar a que pase tanto tiempo en la presentación de anemia postrasplante, el paciente tiene durante el evento quirúrgico pérdidas hemáticas con la consiguiente evolución hacia la anemia. Además independientemente de la recuperación de la función renal, el injerto trasplantado no va a conseguir una producción de eritropoyetina endógena que origine una respuesta eritropoyética eficaz hasta el final del primer mes postrasplante.



Un estudio efectuado por Iwamoto y colaboradores concluyó que el mejoramiento de la anemia en pacientes trasplantados renales se lleva a cabo en promedio a los 3 meses, existiendo una correlación significativa entre anemia postrasplante y la función del injerto renal. La función del injerto renal es más baja cuando los niveles de hemoglobina son menores de 11g/dl , sin embargo en receptores renales jóvenes y la buena función renal , tienen una influencia positiva en el mejoramiento de la anemia. <sup>(4)</sup>

Similar a lo sucedido en pacientes en diálisis, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes postrasplantados. Teniendo en cuenta que la anemia está asociada con riesgo cardiovascular temprano en pacientes con diabetes, así como la presencia de anemia es un predictor independiente de hipertrofia de ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardiaca congestiva, siendo entonces la presencia de anemia un predictor negativo en el pronóstico de pacientes trasplantados. <sup>(5)</sup>

Se ha descrito que además de una causa potencial de enfermedad cardiovascular, la anemia también puede contribuir a una mayor y más rápida pérdida de la función renal en pacientes con alteración de la función renal, prediciendo significativamente la disminución en la tasa de filtración glomerular. <sup>(5)</sup>

Debido a los diferentes estándares establecidos según los centros donde se han realizado los estudios para establecer el impacto de la presencia de anemia y desenlaces en el paciente con trasplante renal, hemos desarrollado el presente trabajo para conocer si hay alguna relación entre la presencia de anemia postrasplante renal con falla del injerto o bien pérdida del injerto renal.

## CAPITULO I. MARCO TEORICO

### 1.1 Generalidades

Después del primer año postrasplante renal, se ha reportado que la prevalencia de anemia pos trasplante varía entre 25% al 40%, según distintos estudios realizados por Vanrenterghem en 2003, Winkelmayr en 2004 y Choukroun en 2008. Siendo la patogénesis multifactorial. <sup>(6,7,8.)</sup>

Estudios retrospectivos y observacionales han producido conclusiones no precisas acerca de la asociación entre el nivel de hemoglobina y la causa de mortalidad en receptores de trasplante renal, pero ya se ha correlacionado positivamente el grado de anemia con la función del injerto renal en ésta población. Aunado a que se ha demostrado que un nivel de hemoglobina mayor de 13g/dl después de dos años pos trasplante ententece la declinación de la función renal, prolonga la sobrevida del injerto y mejora la calidad de vida de los pacientes, siendo bien tolerada ese nivel de hemoglobina y no asociada con el aumento en el número de eventos trombóticos o cardiovasculares. <sup>(9,10)</sup>

Los medicamentos inmunosupresores como azatioprina y micofenolato de mofetilo, producen supresión leve de la médula ósea y por lo tanto anemia.

Sirolimus puede causar supresión de la médula ósea de forma más severa que ácido micofenólico.

La evaluación de la anemia debe iniciarse cuando la hemoglobina no se normaliza tras 3 meses postrasplante, se ha sugerido en el artículo de Joist H y colaboradores que se debe hacer énfasis en el tratamiento de anemia, definiéndose anemia como: en pacientes con hemoglobina menor de 11g/dl en mujeres premenopáusicas y menor de 12g/dl en hombres y en mujeres postmenopáusicas. <sup>(2,10,11.)</sup>

La anemia postrasplante renal se relaciona con alta tasa de eventos cardiovasculares y hospitalizaciones recurrentes, así como a la nefropatía crónica del injerto renal. La evaluación de su causa debe incluir causas relacionadas al trasplante y causas no relacionadas al trasplante. Las causa más común en no relacionadas al trasplante incluyen terapia con hierro.<sup>(12)</sup>

Similar a lo ocurrido en pacientes con diálisis, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la población con trasplante renal. Teniendo en cuenta que la anemia se asocia con riesgo cardiovascular temprano en pacientes con diabetes mellitus. Siendo entonces la anemia un predictor independiente tanto de hipertrofia ventricular izquierda como de insuficiencia cardiaca congestiva. Concluyéndose que la presencia de anemia es un predictor negativo en los pacientes trasplantados.<sup>(5,15)</sup>

En un estudio prospectivo de cohorte efectuado por M.Z. Moinar y colaboradores ,donde se incluyeron 938 pacientes mayores de 18 años de edad, se demostró que la presencia de anemia está asociada con la supervivencia y la falla del injerto en pacientes trasplantados renales; Los pacientes con anemia tienen 1.69 más veces de morir dentro de 4 años que los pacientes sin anemia; y los pacientes con anemia tienen 2.46 veces más de riesgo de regresar a diálisis que los pacientes con niveles de hemoglobina mayores. Los resultados del estudio de M.Z. Moinar muestran que por cada 1gr/dl que descienda el nivel de hemoglobina sérica se incrementa el ODDS de falla del injerto en un 1.9% durante un periodo de seguimiento realizado de 46 meses. <sup>(5)</sup>

En otro estudio retrospectivo , longitudinal de un estudio de corte, realizado por T. Christian y colaboradores , donde evaluaron la presencia a los seis, doce meses postrasplante , tomando en cuenta el porcentaje de hematocrito y no la hemoglobina, en una población de 240 trasplantados renales, identificaron que el género femenino se asoció independientemente con una mayor probabilidad de hematocrito ,menor a 36% a los 6 meses postrasplante, Mientras que a los 12

meses postrasplante un porcentaje de hematocrito alto y tasa de filtrado glomerular alta a los 6 meses postrasplante están independientemente asociados con menor posibilidad de presentar hematocrito menor a 36% a los 12 meses postrasplante. <sup>(16)</sup>

Hasta el momento no existen evidencias que justifiquen el uso sistemático de agentes estimuladores de la eritropoyesis en el postrasplante renal inmediato (nivel de evidencia A), por lo que debe reservarse dicho tratamiento para los pacientes en que está indicado (hemoglobina <11mg/dl). <sup>(17)</sup>

El tratamiento de la anemia postrasplante con agentes estimuladores de la eritropoyesis en los pacientes con disfunción crónica del injerto disminuye el requerimiento de transfusiones, se asocia con un mayor requerimiento de tratamiento antihipertensivo, no acelera la progresión de la insuficiencia renal y mejora la calidad de vida de los pacientes (nivel de evidencia C) <sup>(5,18)</sup>

Está por definirse el nivel de hemoglobina diana en el paciente sometido a trasplante renal con disfunción crónica. Aunque puede asumirse la misma que en la población no sometida a trasplante (11-12 g/dl), un ensayo clínico reciente sugiere que una cifra de hemoglobina entre 13-15 g/dl es segura y se asocia con una menor progresión de la insuficiencia renal. <sup>(19,20)</sup>

En el paciente sometido a trasplante renal la administración de hierro intravenoso es eficaz y segura para la corrección de la ferropenia absoluta o funcional (nivel de evidencia C). <sup>(5,20,21)</sup>

En la anemia asociada con infección por parvovirus B19 se , las opciones terapéuticas son: disminuir la inmunosupresión, cambiar de inmunosupresor (sustituir tacrolimus por ciclosporina) o iniciar tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (nivel de evidencia D). <sup>(21, 22)</sup>

## **1.2 Inmunosupresores**

Medicamentos empleados en el receptor de trasplante renal con el objetivo de proteger el injerto de la respuesta inmunológica generada por el huésped.

La terapia inmunosupresora actual de mantenimiento en receptores de trasplante renal consiste habitualmente en la administración de un inhibidor de calcineurina, un agente anti proliferativo como adyuvante, y esteroides. Sin embargo existen consecuencias adversas derivadas de su indispensable utilización a largo plazo, como el desarrollo de anemia postrasplante, neoplasias e infecciones.<sup>(22)</sup>

Podemos clasificar los agentes inmunosupresores disponibles en cinco grupos o categorías:

1. Inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus).
2. Inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (conocidos en inglés por las siglas mTOR = mammalian target of rapamycin [sirolimus, everolimus]).
3. Agentes antiproliferativos (azatioprina, micofenolato de mofetilo [MMF]).
4. Anticuerpos monoclonales/policionales (globulinas antilinfocítica y antitimocítica, basiliximab, daclizumab).
5. Corticoesteroides.

### **1.2.1 Inhibidores de la calcineurina**

Los inhibidores de la calcineurina infrecuentemente se asocian con anemia. El mecanismo más comúnmente asociado para el desarrollo de anemia postrasplante en pacientes que toman inhibidores de la calcineurina es mediante la microangiopatía y hemólisis.<sup>(18,22,23,24)</sup>

### **1.2.1.1 Ciclosporina**

Es un decapeptido cíclico lipofílico , obtenido de los productos de fermentación del hongo *Tolypocladium Inflatum Gams*. Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la señal de transducción para los linfocitos, siendo dependiente de la formación de un complejo citoplasmático con su receptor proteico cuyo nombre es ciclofilina, al formarse éste complejo se produce una inhibición selectiva de la calcineurina.

Los inhibidores de calcineurina promueven la expresión del factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), que también inhibe a la IL-2 con la consiguiente disminución en la generación de linfocitos T citotóxicos; sin embargo, el TGF- $\beta$  también provoca el desarrollo de fibrosis intersticial, la cual es una característica importante de nefrotoxicidad crónica por inhibidores de calcineurina.<sup>(22,,24,26)</sup>

### **1.2.1.2 Tacrolimus**

Macrólido asilado del *Streptomyces tsukubaensis*. Su mecanismo de acción es mediante su unión con una proteína intracelular distinta a la proteína de unión de la ciclosporina, la cual tiene el nombre de FKBP-12 ( FK binding protein) , teniendo como resultado la inhibición de la calcineurina .

En cuanto a eventos adversos, la alopecia, neurotoxicidad y la diabetes mellitus se desarrollan más frecuentemente con el uso de tacrolimus que con ciclosporina. Ambos inmunosupresores son benéficos para los pacientes postrasplantados, sin embargo en el momento de elegir el ideal para el paciente deberán elegirse según sus factores de riesgo y antecedentes, como por ejemplo la hipertensión, la hiperlipidemia y el riesgo de rechazo agudo serian un buen argumento a favor de tacrolimus, mientras que un riesgo elevado para desarrollo de diabetes, irían a favor de ciclosporina <sup>(18,22)</sup>

## **1.2.2 Inhibidores del blanco de la rapamicina**

### **1.2.2.1 Sirolimus**

Es un antibiótico macrocíclico producido por fermentación del hongo *Streptomyces hygroscopicus*, su proteína de unión es la FKBP12, afectando la activación de la célula T , inhibiendo la señal de transducción hacia el ciclo celular inducida por citosinas, resultando en la proliferación de células T.

El tratamiento con inhibidores de mTOR se asocia con anemia postrasplante con microcitosis por su efecto antiproliferativo directo y por disminuir la disponibilidad del hierro. Otros efectos adversos reportados incluyen leucopenia, trombocitopenia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, mucositis , retardo en la cicatrización de heridas, formación de linfocelos, neumonitis y función retardada del injerto más prolongada.

En los pacientes tratados con inhibidores de mTOR puede considerarse su retirada o la conversión a micofenolato mofetilo/micofenolato sódico para mejorar la anemia (nivel de evidencia B).<sup>(18,22,26)</sup>

Sirolimus puede inhibir la eritropoyesis mediante la interferencia en la vía de señalización intracelular que son normalmente activadas después de la unión de la eritropoyetina a su respectivo receptor, también se ha asociado la ingesta de sirolimus con microangiopatía trombótica.<sup>(18,26)</sup>

### **1.2.3 Agentes antiproliferativos**

#### **1.2.3.1 Azatioprina**

Es la 1-metil-4nitro-5-imidazol derivado de la 6 mercaptopurina. Análogo de las purinas que interfiere con la síntesis de DNA y por lo tanto inhibe la proliferación de células T y B. Su principal efecto adverso es mielotóxica, con consecuente anemia.

Usualmente se utiliza junto con inhibidores de calcineurina y corticoesteroesteroides como terapias de mantenimiento.

#### **1.2.3.2 Micofenolato de mofetilo**

El micofenolato de mofetilo es un derivado semisintético de una especie de hongo *Penicillium*, y su metabolito activo es el ácido micofenólico. Es un inhibidor efectivo y reversible de la inosin monofosfato deshidrogenasa, enzima necesaria para la síntesis de purinas por la vía de novo.

El tratamiento con micofenolato mofetilo/micofenolato sódico se asocia con anemia postrasplante, así como leucopenia y diarrea, estando ésta última presente en un 30% de los pacientes, aunque sólo en raras ocasiones ha provocado la interrupción del tratamiento. En los pacientes con niveles de ácido micofenólico en sangre  $>2,6$  ng/ml se recomienda la reducción de la dosis para mejorar la anemia (nivel de evidencia C).<sup>(22,25,26)</sup>



## **1.2.4 Anticuerpos**

### **1.2.4.1 Antagonistas del receptor de interleucina 2 IL-2R daclizumab y basiliximab**

Son anticuerpos monoclonales anti-CD25 ( anti IL 2R) , siendo el daclizumab un anticuerpo monoclonal humanizado, y el basiliximab un anticuerpo monoclonal quimérico. Se utilizan en trasplante renal durante la etapa de inducción para pacientes con riesgo inmunológico de bajo a moderado.

### **1.2.4.2 Globulina Antitimocítica y Anticuerpo monoclonal anti CD-3**

Se utiliza como agente de inducción de inmunosupresión, produce linfopenia acentuada, la cual tiene una duración aproximada de un año, sobre todo la globulina derivada de caballo, por otro lado la timoglobulina, que es la globulina antitimocítica derivada de conejo , ha mostrado superioridad sobre la equina en la prevención y tratamiento del rechazo a cinco años de seguimiento.

El muromonab-CD3, anticuerpo monoclonal murino, ha sido utilizado en la clínica por espacio de 20 años para tratar episodios de rechazo y como terapia de inducción .Este anticuerpo se une a la cadena *epsilon* del complejo CD3 asociado al receptor de la célula T, causando síndrome de liberación de citosinas asociado con depleción linfocitaria y alteración funcional de dichas células. Las primeras dosis de OKT3 se asocian con fiebre, escalofríos, hipotensión, edema pulmonar, nefropatía y encefalopatía en casos extremos; además, se han reportado algunos casos de trombosis irreversible del injerto con el uso de OKT3.

(22,26)

### **1.2.5 Corticoesteroides**

Inhiben la proliferación e inmunidad dependiente de células T, la transcripción de varias citocinas :IL.1, IL-2, IL-6 , interferón gama y genes del factor alfa de necrosis tumoral. La inhibición en la producción de citosinas por los corticoesteroides representa su acción más importante para el control de la respuesta hacia el aloinjerto.

Los corticoesteroides son pilares en el tratamiento inmunosupresor, ya se han demostrado efectos deletéreos con el retiro de los mismos, ya que al no indicarse corticoesteroides se incrementa la frecuencia de eventos de rechazo agudo. <sup>(22,26)</sup>

### **1.3 Anemia**

Cualquiera que sea la causa , la anemia puede afectar negativamente el desempeño físico , particularmente la productividad en el trabajo, como resultado tanto del transporte reducido de oxígeno asociado con la anemia y por la capacidad disminuida de la reducción celular de oxígeno asociado a la deficiencia de hierro. <sup>(27,28)</sup>

En una revisión sistemática efectuada en 2013 se notó una asociación positiva en las personas mayores de 65 años de edad con la presencia de anemia y disminución del estado cognitivo así como la incidencia de demencia. <sup>(28)</sup>

Enfocándome en la epidemiología , en el año de 2010 la prevalencia mundial de anemia fue del 32.9%, siendo la deficiencia de hierro la causa más común de anemia. <sup>(29)</sup>

El hierro es un componente esencial para la hemoglobina en las células sanguíneas y para la mioglobina en los músculos, que contienen alrededor de 60% del total del hierro corporal. En adultos el cuerpo contiene 3-5 gramos de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

hierro; 20-25 gramos son necesarios diariamente para la producción de glóbulos rojos y para el metabolismo celular. Alrededor de 1-2 miligramos de hierro se pierden diariamente como resultado del sangrado menstrual, sudor, descamación de la piel, y excreción urinaria. <sup>(29,30)</sup>

Debido a que el hierro no tiene una vía de regulación de excreción, la dieta, la absorción intestinal y el reciclado de hierro tienen que ser finamente regulados. <sup>(30)</sup>

Muchos medicamentos se han asociado al desarrollo de anemia por deficiencia de hierro, además de los inmunosupresores en trasplante renal, se enlistan los antiinflamatorios no esteroideos, ya que éstos aumentan la pérdida sanguínea; los inhibidores de bomba de protones y los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, mediante la disminución de la absorción de hierro. <sup>(28,30)</sup>

Las enfermedades asociadas a anemia por deficiencia de hierro son: enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, cáncer, artritis reumatoide, y obesidad.

La deficiencia de hierro puede ser un factor importante en el desarrollo de anemia postrasplante. Hay información limitada que denote la prevalencia de deficiencia de hierro después del trasplante. La prevalencia de deficiencia de hierro puede ser mayor en la etapa temprana postrasplante debido a la baja reserva de hierro en el momento de la diálisis peritoneal o hemodiálisis y el incremento de la utilización de hierro con el inicio de la eritropoyesis después de un trasplante renal exitoso. <sup>(18,29,30)</sup>

Por otro lado, las entidades asociadas a anemia de enfermedades crónicas son: infecciones virales, bacterianas, parasitarias y fúngicas, que en conjunto suman la prevalencia de 18-95%; cáncer, hematológico o tumor sólido, con prevalencia que va del 30 a 70%; autoinmune, como en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, sarcoidosis,

enfermedad inflamatoria intestinal, con prevalencia de 8.71%; rechazo crónico después de trasplante de órgano sólido , prevalencia del 8 al 70%; y por último la enfermedad renal crónica y la inflamación con prevalencia del 23 al 50%. (31,32,33,34)

#### **1.4 Riesgo cardiovascular**

Los enemigos de todo paciente y que le condicionan alto riesgo cardiovascular son diabetes mellitus, hipertensión arterial; hiperlipidemia, la cual se ha reportado que está presente hasta en un 60% de los receptores renales, con niveles superiores a 240mg/Dl (39) ; tabaquismo, el cual se asocia con disminución de la sobrevida del paciente y disminución de sobrevida del injerto(35,37,38); obesidad y vida sedentaria, la cual es más común en el postrasplante, atribuido a la ganancia secundaria de peso por el uso de corticoesteroides; inflamación sistémica , ya que se sugiere que la enfermedad aterosclerótica es una enfermedad sistémica caracterizada por inflamación; infecciones, Las infecciones por CMV son más comunes en pacientes trasplantados que en la población general, siendo la infección por CMV un factor asociado con enfermedad cardiovascular en pacientes trasplantados(40,41); hiperhomocistinemia, niveles elevados de homocisteína se han asociado con enfermedad cardiovascular en la población general, siendo los niveles de homocisteína mayores en pacientes con trasplante renal, estando relacionados los niveles de homocisteína con la función renal ;estrés oxidativo; alteración en la función renal y proteinuria, la elevación de creatinina sérica, microalbuminuria y proteinuria , se han asociado con enfermedad cardiovascular en diversas poblaciones, determinándose que la proteinuria en el postrasplante renal se asocia con aumento en la mortalidad.(35,37,38,39)

Comparado con la edad y el género en la población general, los pacientes receptores de trasplante renal tienen un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular posterior al trasplante. En algunos casos los pacientes trasplantados ya tenían eventos cardiovasculares previos al trasplante, siendo la

mortalidad mayor en aquellos candidatos que tienen un mayor tiempo en la lista de espera y que están en terapia renal sustitutiva, ya sea en diálisis peritoneal o hemodiálisis. (35,40,41,42)

### **1.5 Enfermedad renal crónica**

La insuficiencia renal crónica es un problema de salud pública, con altas tasas de complicaciones y de costos. Su prevalencia se ha calculado hasta en un 10% y es tratable si se detecta oportunamente. Siendo el mejor tratamiento el trasplante renal. Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen mayor riesgo de morbilidad cardiovascular.

La definición de enfermedad renal según sus estadios depende de la tasa de filtración glomerular.

La diabetes es una causa común de enfermedad renal crónica, aunado a que el empleo de inhibidores de calcineurina y corticoesteroides está asociado con el desarrollo de diabetes postrasplante. (35,43)

La hipertensión está presente en 50-80% de los pacientes receptores renales y está asociado con disminución de la sobrevida del injerto. (40,41,43)

La falla renal terminal es aquella en que el paciente tiene una tasa de filtración glomerular calculada menor de 15ml/min/m<sup>2</sup>sc, según su creatinina sérica, edad, género y raza. (44,45) Cabe señalar que, según el estudio realizado por el Dr José Arreola y colaboradores, en individuos adultos mexicanos sanos la fórmula CKD-EPI predice mejor la TFGm que la fórmula MDRD-IDMS. El IMC se asocia de manera significativa al funcionamiento de la fórmula CKD-EPI, siendo mejor en aquellos con IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup>.

## CAPÍTULO II. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

### **2.1 Objetivos**

#### **2.1.1 Objetivo Primario**

Valorar el efecto de la presencia de anemia (hemoglobina menor a 12g/dL) al año postrasplante , en la función y sobrevida del injerto renal.

#### **2.1.2 Objetivos específicos**

Valorar el efecto de la presencia de anemia a los seis meses postrasplante renal.

Valorar el efecto de la presencia de anemia a los 12 meses postrasplante renal.

Valorar el efecto de la presencia de anemia postrasplante a los seis meses en la función del injerto.

Valorar el efecto de la presencia de anemia postrasplante en su última consulta.

Conocer los factores de riesgo asociados a la presencia de anemia postrasplante.

Conocer la supervivencia de los pacientes trasplantados en nuestro centro.

Conocer la sobrevida del injerto renal en nuestro centro.

Conocer la supervivencia a largo plazo en pacientes que tienen anemia postrasplante.

## **CAPÍTULO III, MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS**

### **3.1 Tipo de estudio**

Estudio retrospectivo/ comparativo/ longitudinal

### **3.2 Universo de estudio**

Pacientes a quienes se les realizó trasplante renal en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el periodo comprendido del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014.

### **3.3 Criterios de Inclusión**

- a) Pacientes mayores de 16 años de edad.
- b) Pacientes con información completa en el expediente clínico.
- c) Pacientes que recibieron trasplante renal en el periodo comprendido de 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014.

### **3.4 Criterios de exclusión**

- a) Pacientes con anemia atribuida a otra enfermedad
- b) pacientes con anemia secundaria a medicamentos
- c) Pacientes con anemia por sangrado de tubo digestivo

### **3.5 Criterios de eliminación**

- a) Pacientes cuyos expedientes no proporcionaran la información necesaria para los fines del estudio

### **3.6 Selección de la muestra**

No necesario. Se incluyeron todos los casos que cumplían con los criterios de inclusión.

### **3.7 Obtención, ordenamiento y procesamiento de datos**

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con trasplante renal, registrados en el archivo clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo comprendido del 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014.

Se hizo una revisión sistemática de los expedientes y se organizaron los datos a través de una hoja de procesamiento de datos con las variables estudiadas : edad, género, peso, talla, índice de masa corporal, fecha de diagnóstico de insuficiencia renal crónica, tipo de tratamiento renal sustitutivo, historia de transfusiones sanguíneas, tipo de donador renal , grupo sanguíneo de donador y receptor , edad del donador renal, relación con el receptor, Hemoglobina al ingreso hospitalario, a los seis meses al año y estatus actual, creatinina sérica al ingreso hospitalario, a los seis meses , al año y estatus actual, diagnóstico de diabetes mellitus.

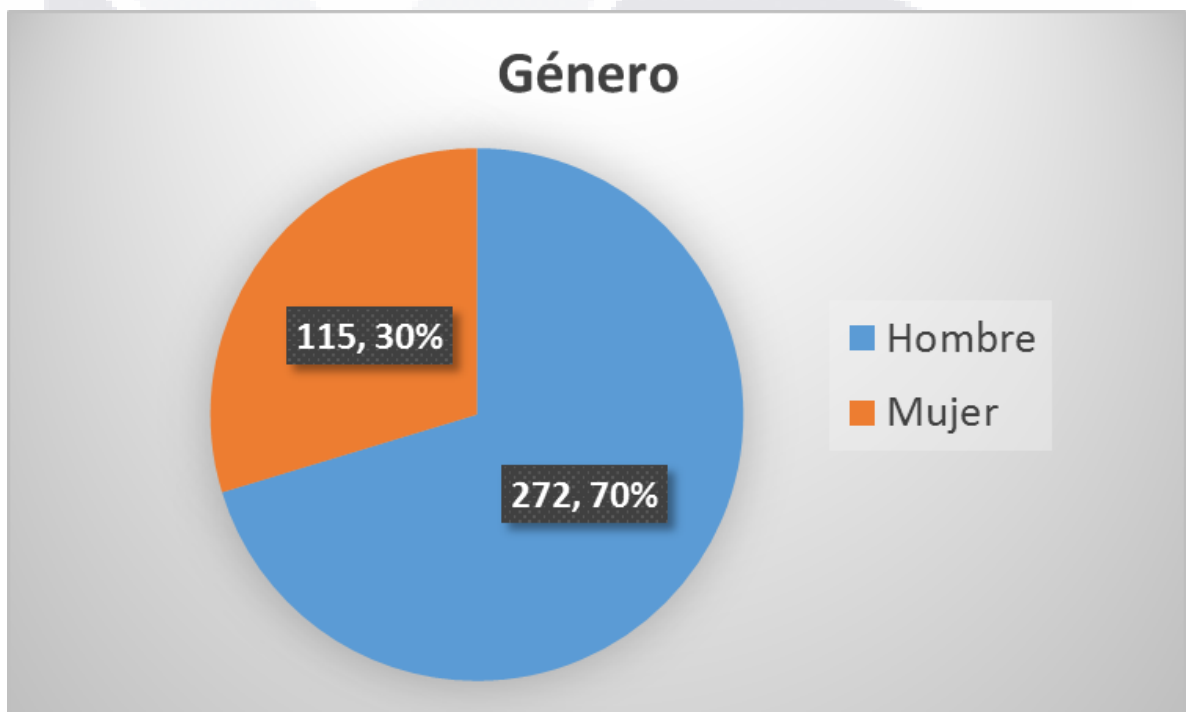
### **3.8 Consentimiento bajo información e implicaciones éticas**

No necesario, debido a objetivo y diseño de estudio.



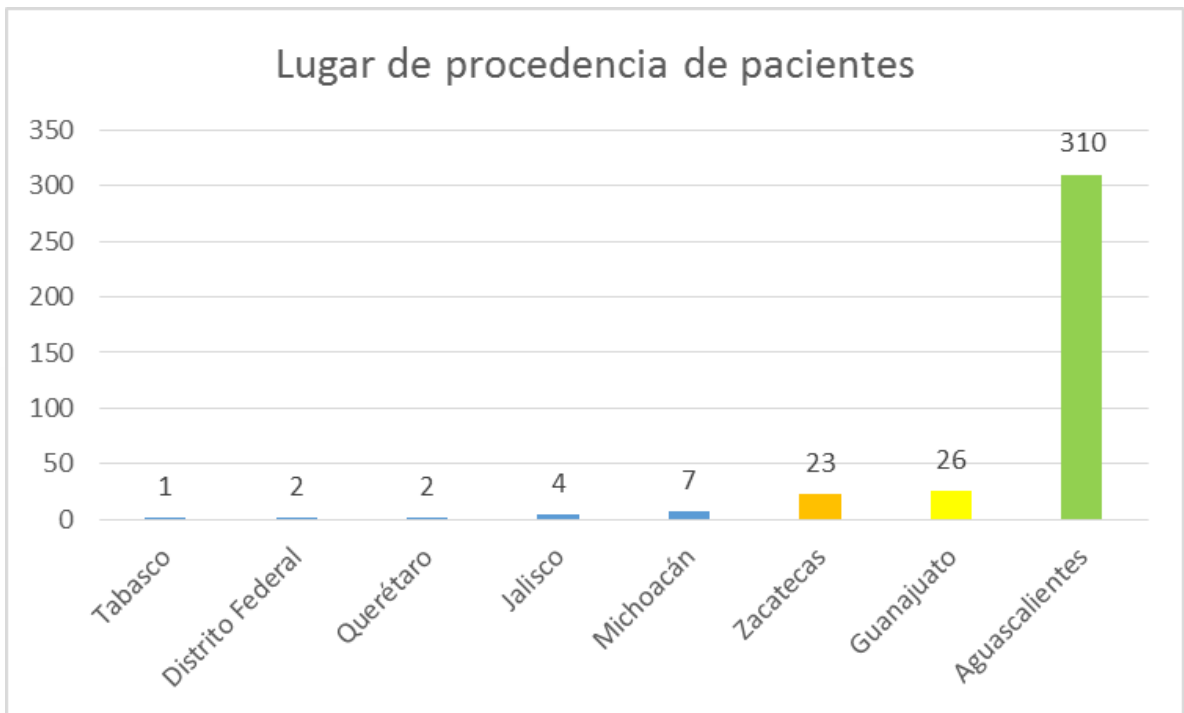
## RESULTADOS

En el periodo de estudio realizamos 387 trasplantes renales en nuestro centro, de los cuales se incluyeron 322 que cumplieron los criterios de inclusión. Predominando el género masculino, siendo 272 pacientes (70.3 %), por otro lado 53 pacientes (13.7%) tienen diagnóstico de diabetes mellitus previo al trasplante renal.



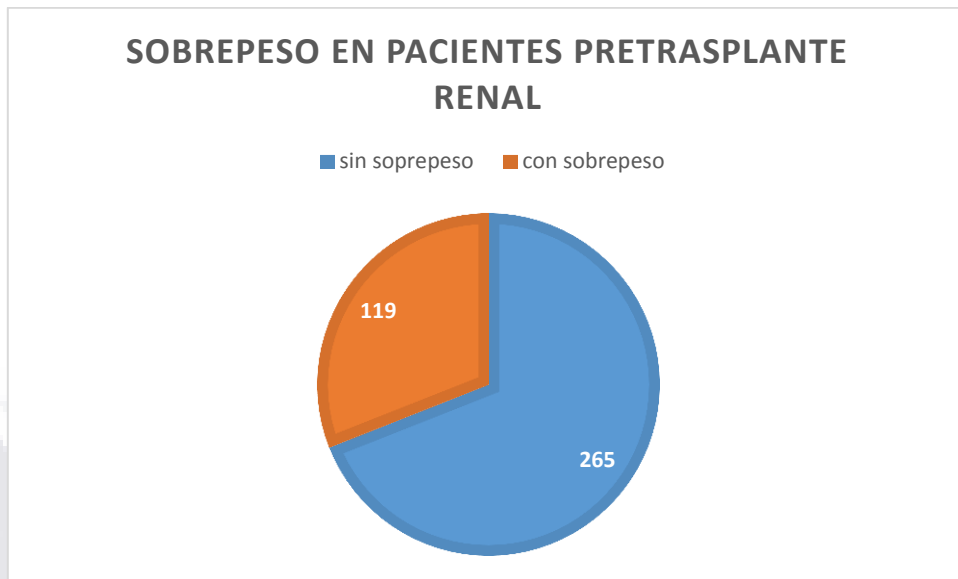
Gráfica 1. Género.

El mayor número de trasplantes realizados fue en el año de 2011, con un total de 95 trasplantes, correspondiente al 24.5 % de los trasplantes. Con donadores que tenían edad promedio de  $34 \pm 8.9$  años, mientras que la edad promedio de los receptores renales fue de  $28.1 \pm 13$  años.



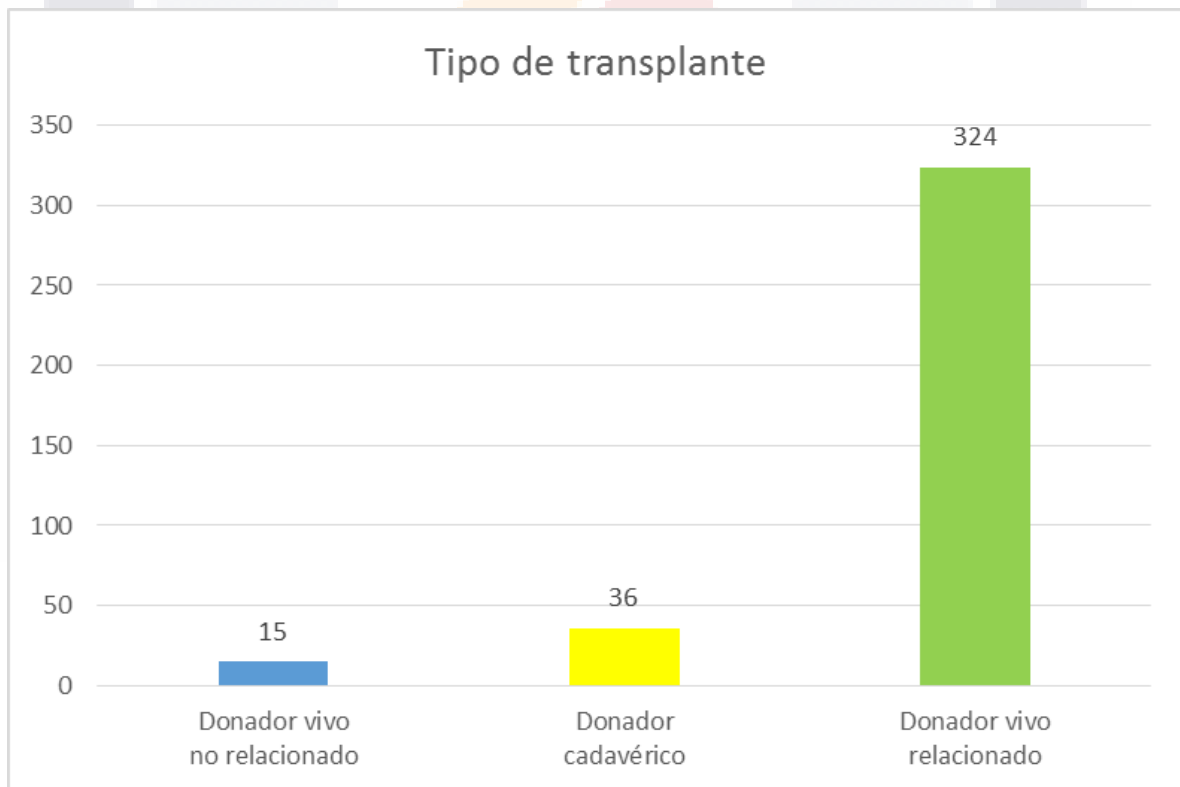
**Gráfica 2. Lugar de procedencia de pacientes.**

La mayoría de los trasplantes se efectuaron en pacientes originarios de nuestra ciudad, representando el 82% de los trasplantes renales realizados en nuestro centro. Seguidos de pacientes originarios de Guanajuato (6%) , y en tercer lugar pacientes originarios de Zacatecas (6%)



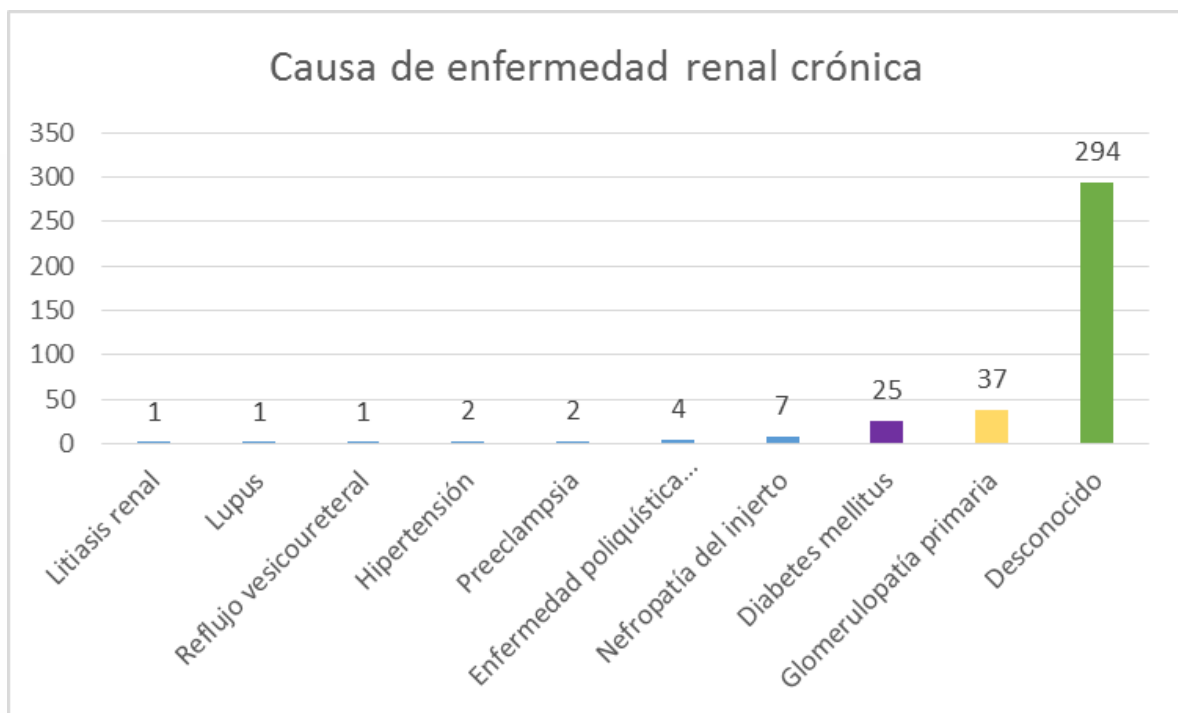
**Gráfica 3. Sobrepeso en pacientes pretrasplante renal.**

El 31% de los pacientes receptores renales tenían sobrepeso previo al trasplante renal (119 pacientes).



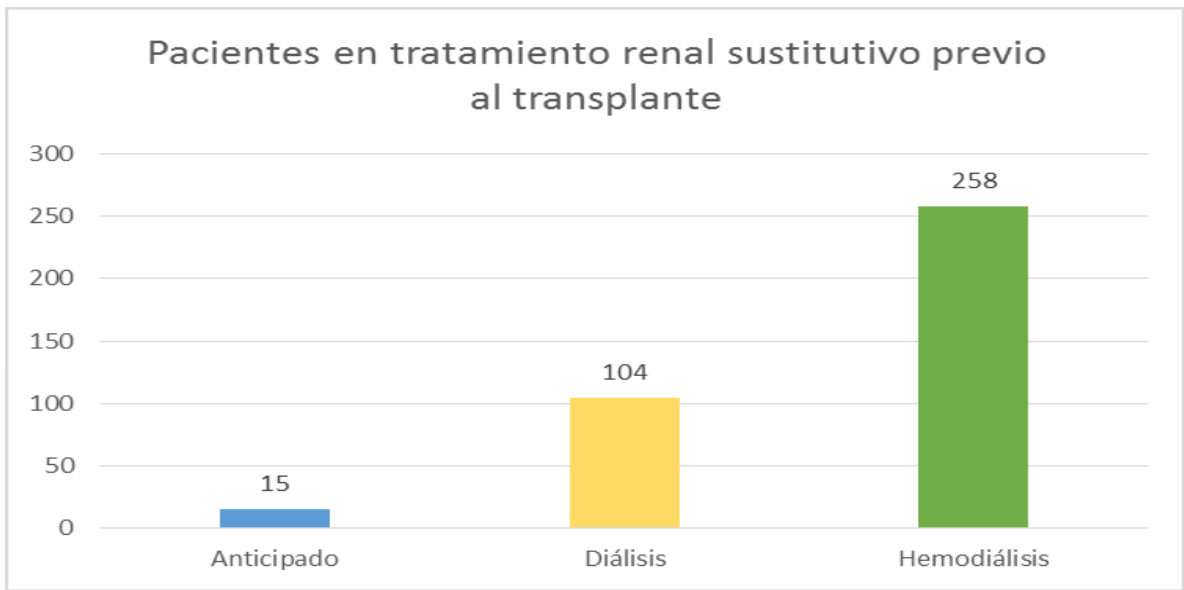
**Gráfica 4. Tipo de transplante.**

El tipo de trasplante más frecuente fue el de donador vivo relacionado, representando un 83% del total de los trasplantes realizados en el periodo de estudio, seguido por el donador cadavérico , con un 9%.



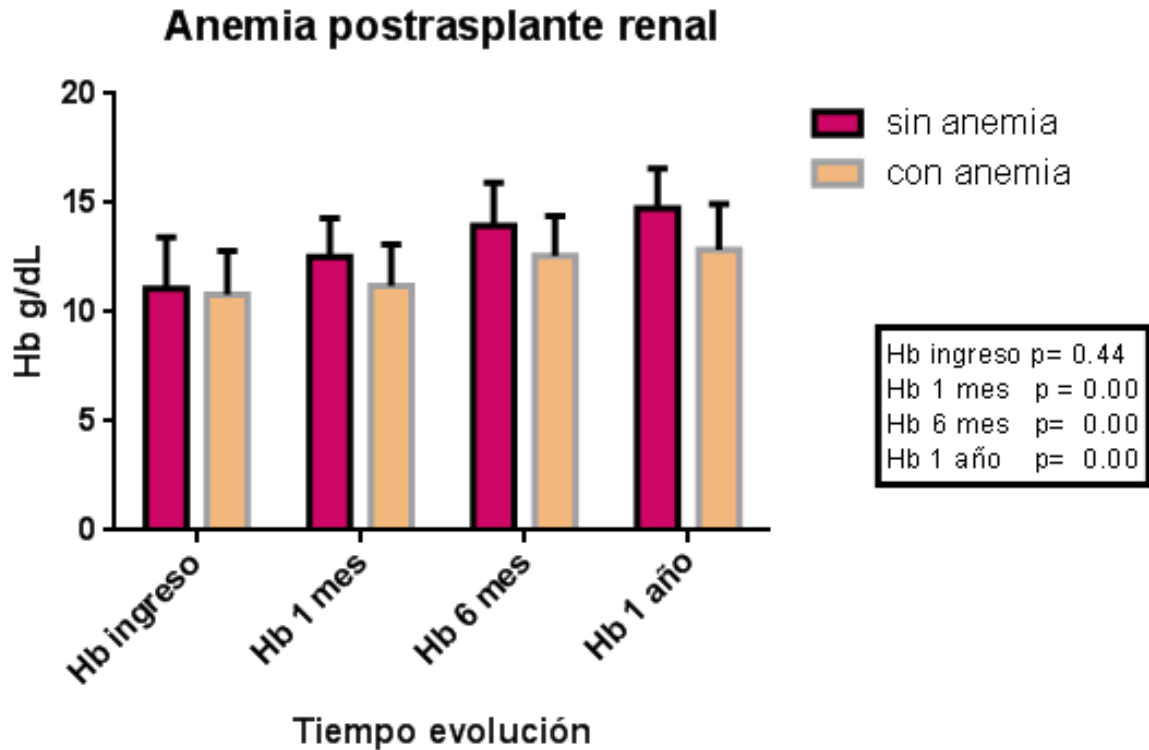
**Gráfica 5. Causa de enfermedad renal crónica.**

Las causas identificadas como factores que influyeron al desarrollo de la insuficiencia renal, predominantemente fueron desconocidas, solamente lográndose diagnosticar mediante estudio histopatológico la glomerulopatía primaria como causa de enfermedad renal crónica en 37 de los pacientes (9%)



**Gráfica 6. Pacientes en tratamiento renal sustitutivo previo al trasplante.**

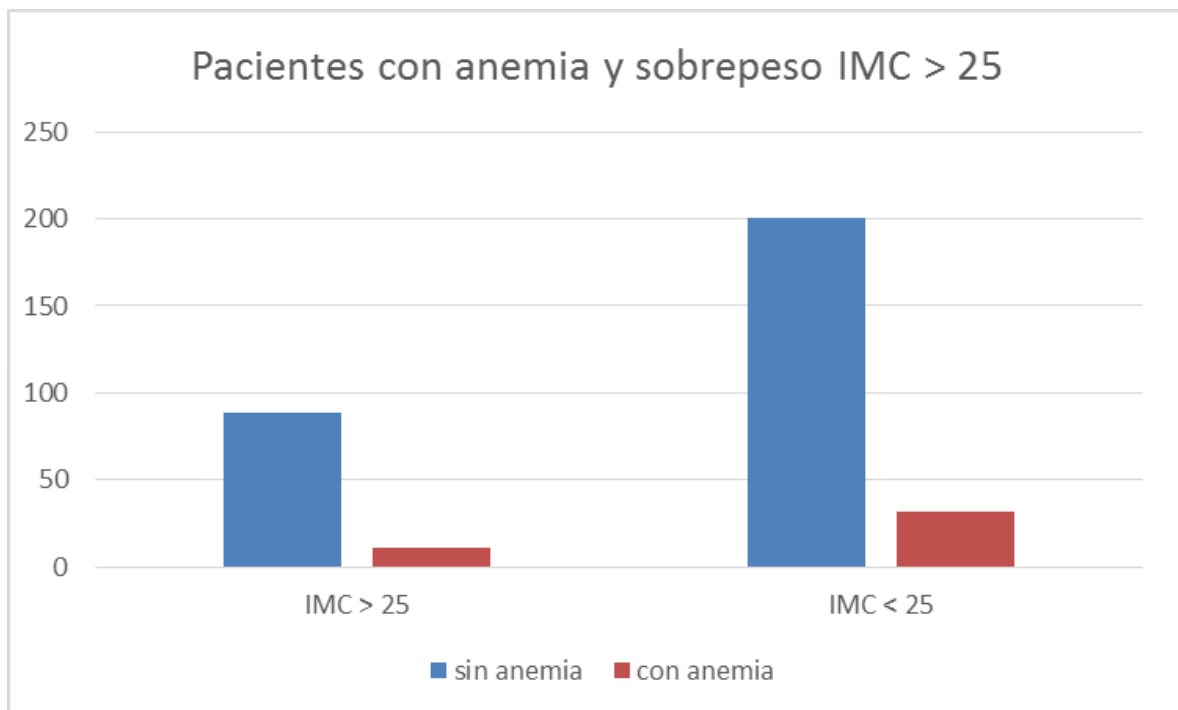
En cuando al modo de tratamiento de sustitución renal previo a trasplante, el modo más empleado fue hemodiálisis, con 258 pacientes (66.7%). Realizándose trasplante renal anticipado en 15 pacientes (2.9%)



Gráfica 7. Anemia postrasplante renal.

No existe una asociación entre la presencia de anemia al ingreso del paciente para realizar trasplante renal y el desarrollo de anemia postrasplante al mes de la intervención quirúrgica, (p 0.44)

Cuarenta y cuatro pacientes (13.7%) desarrollaron anemia postrasplante renal al sexto mes,



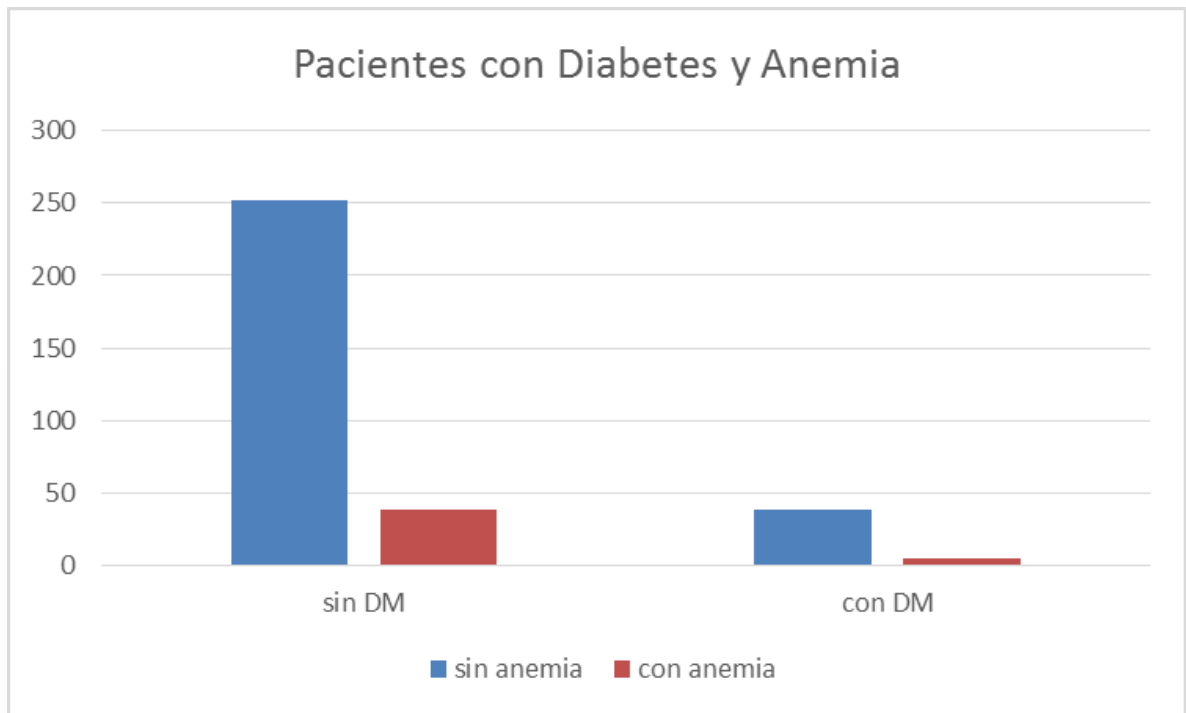
**Gráfica 8. Pacientes con anemia y sobrepeso IMC > 25.**

Existe relación inversa entre sobrepeso (índice de masa corporal mayor a 25) y falla renal al año, definida como nivel de creatinina sérica mayor a 1.5mg/Dl. ( $p=0.44$ ). También se encontró una relación inversa entre el IMC mayor a 25 y la pérdida del injerto ( $p=0.96$ )

Se encontró una relación estadísticamente significativa, alta y entre la presencia de anemia y la falla renal actual ( $p=0.00$ ).

La presencia de anemia al sexto mes, se asocia a pérdida del interno al año ( $p=0.00$ ), así como la presencia de anemia se asocia a falla del injerto al año ( $p=0.00$ ).

Se encontró una relación estadísticamente significativa, alta entre la presencia de anemia y la falla renal en la última consulta, ( $p=0.00$ )

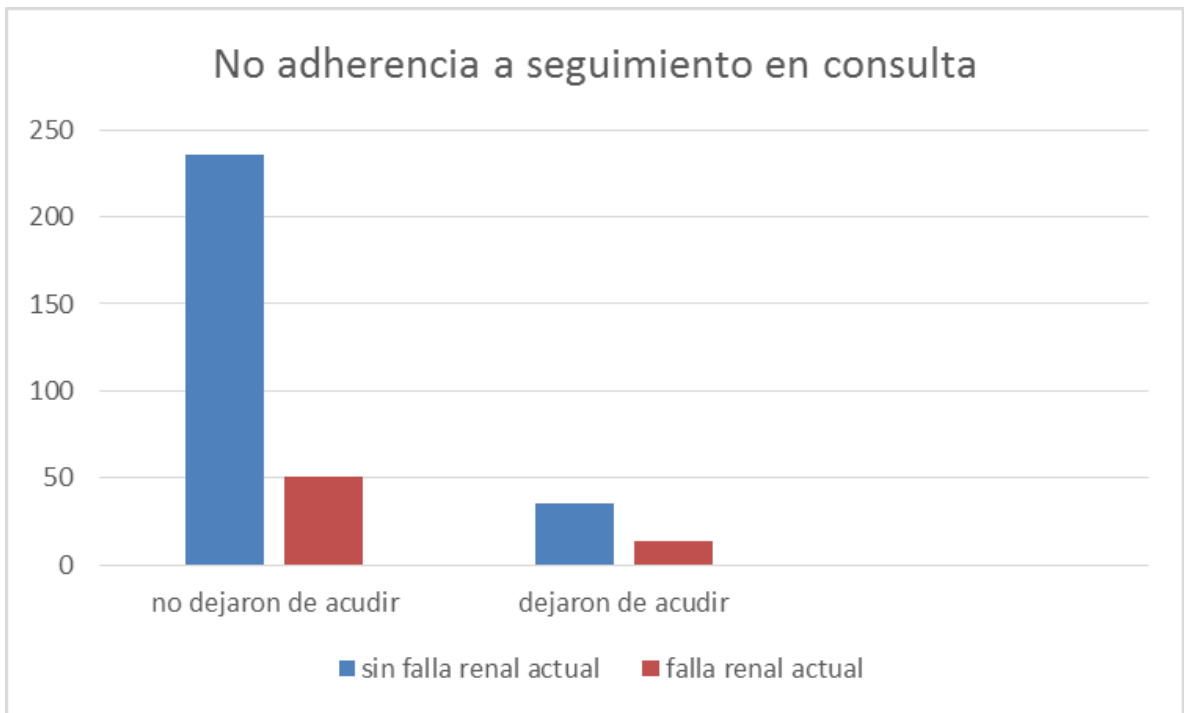


**Gráfica 9. Pacientes con Diabetes y Anemia.**

No existe relación entre el diagnóstico pretrasplante de diabetes mellitus con la presencia de anemia en la última consulta ( $p=0.78$ ). Como tampoco se encontró relación entre el sobrepeso previo al trasplante renal con el desarrollo de anemia en la última consulta ( $p=0.49$ ).

La presencia de anemia tiene relación con falla del injerto en la última consulta de seguimiento de consulta de trasplantes. ( $p= 0.00$ ). Presentándose relación directa entre la falla renal en la última consulta y la pérdida del injerto a la última consulta ( $p 0.00$ )





**Gráfica 10. No adherencia a seguimiento en consulta.**

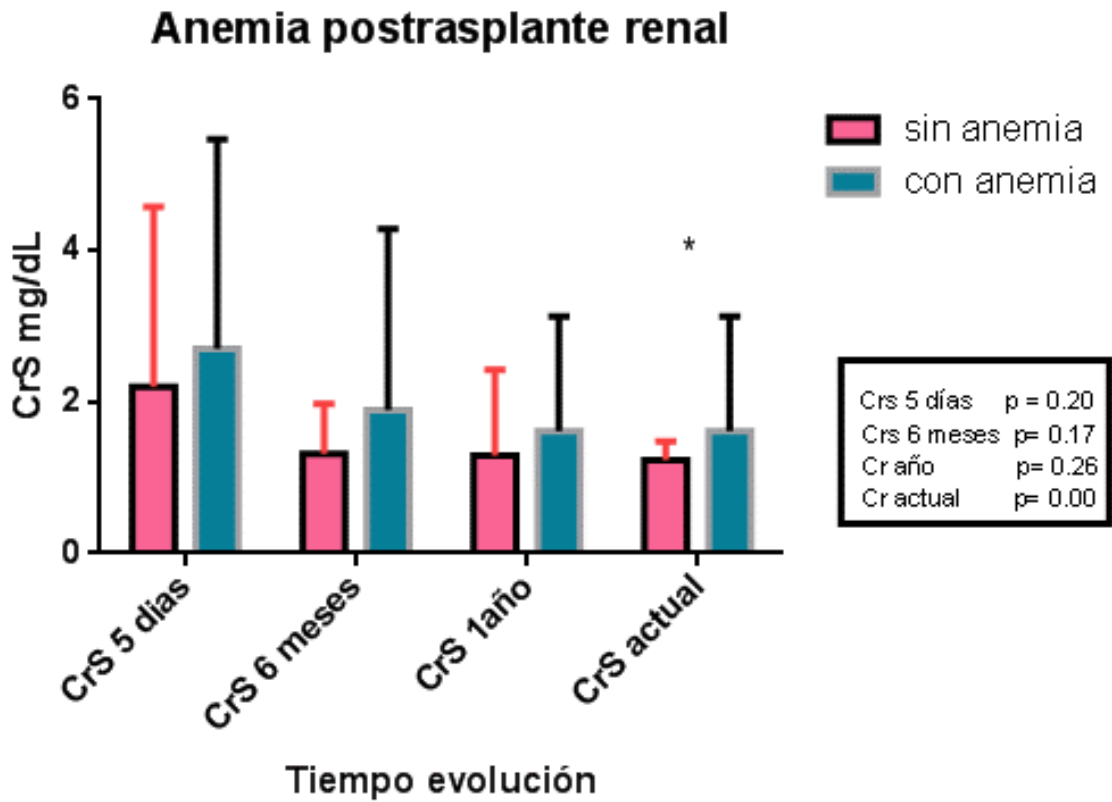
Hay relación directa entre la falla del injerto y la no adherencia al seguimiento de las consultas ( $p= 0.00$ ).

Durante el periodo del estudio se llevaron a cabo 27 biopsias del injerto renal, en las cuales predominaba como reporte histopatológico el rechazo humoral agudo, con un 72% de presentación.

**Anemia postrasplante renal en la última consulta**

**Tabla 1. nemia postrasplante renal en la última consulta.**

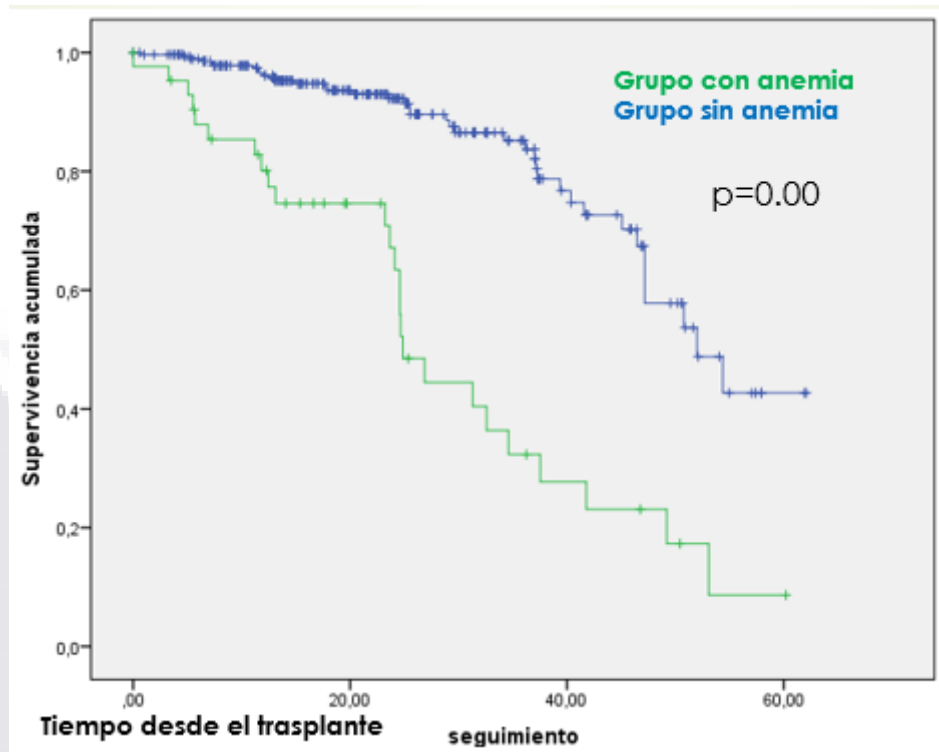
| Características de los pacientes | Sin APTR<br>( n=290 ) | Con APTR<br>( n=43) | P    |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------|------|
| Edad ( años)                     | 27± 12                | 27± 15              | 0.99 |
| IMC (kg/m2)                      | 23.1± 4.5             | 22± 4.3             | 0.73 |
| CrS de egreso (mg/dl)            | 2.1± 2.35             | 2,7 ± 2.7           | 0.20 |
| CrS al 6mes (mg/ dl)             | 1.3± 0.65             | 1.9 ± 2.3           | 0.17 |
| CrS 1 año ( mg/dl )              | 1.3± 1.1              | 1.6 ± 1.5           | 0.26 |
| CrS actual (mg/dl)               | 1.23 ±0.25            | 1.6± 1.5            | 0.00 |
| Género femenino( %)              | 27.5                  | 53                  | 0.00 |
| Hb al mes (g/dL)                 | 12,6 ± 1.7            | 10.8 ± 1.6          | 0.00 |
| Hb al 6 mes( g/ dL )             | 13.96± 1.97           | 10.57±1.83          | 0.00 |
| Hb al año (g/ dL )               | 14.7± 1.83            | 9.86±2.09           | 0.00 |
| Supervivencia del injerto (%)    | 93.7                  | 60                  | 0.00 |



Gráfica 11. Anemia postrasplante renal.

Al comparar el nivel de creatinina sérico desde el sexto mes postrasplante, tanto en pacientes sin anemia postrasplante como en pacientes con anemia postrasplante, se puede mostrar que hay una constante en cuanto al mantenimiento de los niveles séricos de creatinina en ambos grupos, observándose que conforme avanza el tiempo postrasplante no hay aumento significativo de la creatinina sérica posterior al sexto mes.

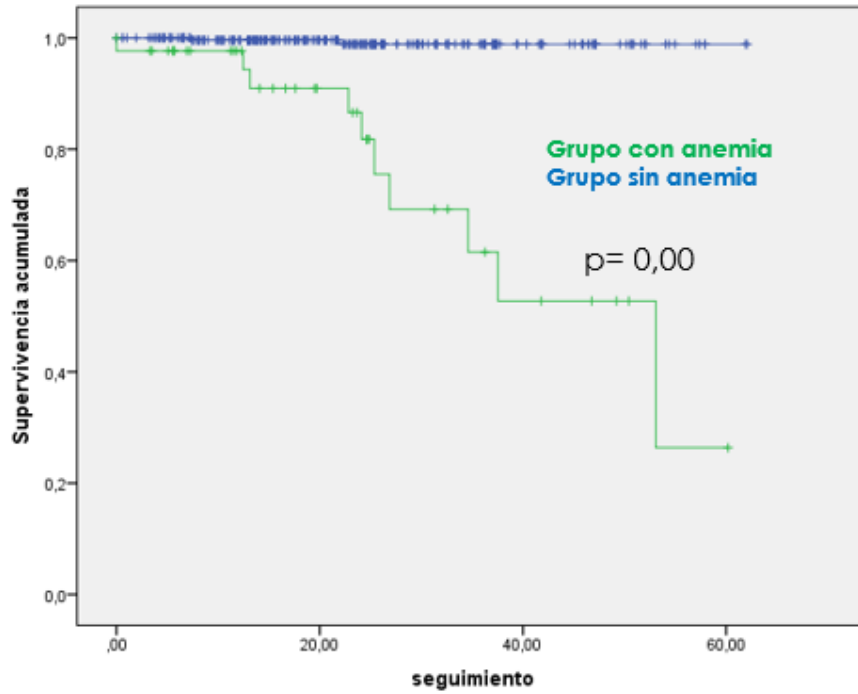
**Anemia actual y supervivencia de injerto**



**Gráfica 12. Anemia actual y supervivencia de injerto.**

La sobre vida del injerto, en aquellos pacientes que presentan anemia postrasplante renal es de 26 meses, significativamente menor a los pacientes que no presentaron anemia postrasplante renal, quienes presentan sobrevida de 49 meses.

**Anemia actual y sobrevida del paciente trasplantado**



**Gráfica 13. Anemia actual y sobrevida del paciente trasplantado.**

La sobrevida de los pacientes trasplantados sin anemia, es significativamente superior ( 61 meses) versus a aquellos pacientes trasplantados con anemia , los cuales presentan sobrevida de 42 meses.

**Tabla 2. Análisis multivariado.**

| <b>Análisis multivariado</b> |           |          |
|------------------------------|-----------|----------|
|                              | <b>RM</b> | <b>P</b> |
| Falla del injerto            | 6.08      | 0.00     |
| Pérdida del injerto          | 2.98      | 0.33     |

Definiéndose falla del injerto al nivel de creatinina igual o mayor a 1.5 mg/Dl, y pérdida del injerto a aquella condición donde el paciente presenta creatinina mayor o igual a 2mg/Dl.

## DISCUSIÓN

En éste estudio demostramos que la presencia de anemia está asociada con la supervivencia y la falla del injerto en los pacientes receptores de trasplante renal. Después del análisis de los datos, los pacientes con anemia tienen mayor probabilidad de morir dentro de los primeros 29 meses que los pacientes sin anemia.

En el análisis multivariado la asociación entre el nivel sérico de Hb y la mortalidad es significativa. A diferencia de los estudios realizados con Winkelmayr donde tomo como referencia para definir anemia un nivel de hemoglobina inferior a 10g/dl, lo cual resultó en pocos eventos y por consiguiente un bajo poder estadístico, y también en diferencia con el estudio efectuado por Molnar donde encontró una asociación significativa entre el nivel de hemoglobina y la supervivencia a 46 meses de seguimiento.

Como se muestran en nuestros resultados, la anemia puede ser consecuencia de malnutrición, esto apoyado en nuestro análisis multivariado, donde se demostró que la presencia de sobrepeso era un factor protector para el desarrollo de anemia postrasplante.

Nuestros resultados sugieren que el nivel sérico de hemoglobina o bien, la presencia de anemia están independientemente asociados y significativamente asociados con la falla del injerto, como a pérdida del injerto.

Muchos estudios han mostrado que la estrategia de indicar eritropoyetina como tratamiento de la anemia postrasplante influye en la disminución de la progresión hacia falla del injerto, por lo que podemos sugerir que en los pacientes identificados con anemia postrasplante se les inicie tratamiento para evitar o bien retrasar en la medida de lo posible la progresión a falla del injerto. <sup>(15)</sup>

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En cuanto a fisiopatología , y citando a Silverberg, un efecto potencial entre la anemia y la declinación de la función del injerto puede estar relacionada con el hecho de que los pacientes con anemia, desarrollan insuficiencia cardiaca y por ende incapacidad para perfundir adecuadamente los tejidos , reduciéndose entonces el flujo sanguíneo al injerto. <sup>(49)</sup>

Ya mencioné que el sobrepeso no se relacionó con el desarrollo de anemia postrasplante, y cabe señalar que en otros estudios el índice de masa corporal tampoco ha estado asociado con aumento en el riesgo cardiovascular en los pacientes receptores renales. <sup>(5,50)</sup>

En las guías de la American Society of Trasplantation , se toma como referencia, para definir anemia , un nivel de hemoglobina menor a 13g/dl en pacientes adultos del género masculino, y un nivel de hemoglobina menor a 12g/dl en pacientes adultos del género femenino, sin embargo nosotros individualizamos el valor de 12g/Dl para definir anemia en ambos grupos.

Dentro de las limitaciones del estudio, podemos decir que una de ellas es que los pacientes reclutados para el estudio sólo pertenecían a un centro, pese a que el objetivo del estudio era conocer el impacto de la presencia de anemia con la función y pérdida del injerto en nuestra institución, por lo anterior los resultados no se pueden generalizar para otros centros.

Otra limitación de nuestro estudio, fue que no se les determinó niveles de ferritina y transferrina para atribuir la anemia postrasplante a la deficiencia de hierro.

A diferencia de otros estudio efectuados con anterioridad sobre anemia postrasplante, nosotros relacionamos otros factores de riesgo como el hecho de presentar dislipidemia, diabetes mellitus, isquemia fría ,HLA , infecciones por CMV , las cuales sólo se definían previamente como posibles causas asociadas a mal pronóstico y entonces al desarrollo de anemia postrasplante.

El número de pacientes trasplantados originarios de nuestra ciudad ha ido incrementándose significativamente respecto a los 10 años previos, pudiéndose estimar que la población de Aguascalientes se ve beneficiada del programa de trasplantes en nuestro centro.





## CONCLUSIÓN

La sobrevida del injerto, así como la supervivencia del paciente trasplantado es significativamente mayor en aquellos pacientes que no desarrollan anemia postrasplante renal.

En el análisis multivariado con la presencia de anemia postrasplante al año, un IMC  $> 25$  y una hemoglobina mayor al primer mes, fueron factores protectores para el desarrollo de anemia postrasplante ( $p= 0.0$ )y ( $p=0.00$ ) respetivamente, en contraparte la pérdida del injerto fue un factor de riesgo independiente que se asoció al desarrollo de anemia postrasplante ( $p = 0.00$ ).

Con lo anterior podemos sugerir que como parte del manejo del paciente trasplantado renal que desarrolla anemia, se agregue eritropoyetina para erradicar el nivel bajo de hemoglobina y así lograr prolongar la sobrevida y supervivencia tanto del injerto como del paciente trasplantado.

## GLOSARIO

**Anemia:** se define así a la disminución de la Hb , menor de 12 g/Dl en mujeres y mayor de 13 g/Dl en hombres, siendo importante también la altura al nivel del mar en donde habite el paciente para definir el nivel de hemoglobina normal para ambos sexos. <sup>(8)</sup>

**Creatinina sérica:** Es un marcador de la función renal, la creatinina sérica aumenta con la edad ( $1.01 \pm 0.36$  vs  $1.3 \pm 1.15$  en aquellos con edad menor de 40 y mayor de 70 años y el aclaramiento de creatinina disminuye con la edad. <sup>(44)</sup>

**Diabetes Mellitus:** Es un conjunto de trastornos metabólicos que comparten la característica común de presentar concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica. <sup>(52)</sup>

**Diálisis Peritoneal:** Método de sustitución renal , donde se utiliza el peritoneo del paciente como membrana para ultrafiltrar sustancias del plasma que no pueden ser filtrados por los riñones no funcionantes. <sup>(51)</sup>

**Donador renal vivo relacionado:** Donador renal quien tiene un parentesco familiar con el receptor renal, ya sean hijos, padres, abuelos, tíos, sobrinos o primos. <sup>(28)</sup>

**Donador cadavérico:** Donador renal o de otros órganos, del cual al fallecer y posterior a procuración de órganos, se donan sus órganos para pacientes en lista de espera de trasplante. <sup>(28)</sup>

**Donador renal vivo no relacionado:** Donador renal quien no tiene parentesco familiar con el receptor renal. <sup>(28)</sup>

**Enfermedad Renal Crónica:** Disminución del filtrado glomerular, menor a  $60\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2\text{sc}$  , por un periodo igual o mayor a tres meses. <sup>(28)</sup>

**Falla del injerto:** nivel de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/Dl, con repercusión en el filtrado glomerular. <sup>(26)</sup>

**Hemodiálisis:** modo de terapia de sustitución renal, en donde mediante principios de difusión las moléculas no filtradas por el riñón insuficiente son extraídas el paciente mediante un aparato externo, que utiliza una filtro que atrapa dichas sustancias y regresa el ultrafiltrado al cuerpo del paciente.<sup>(51)</sup>

**Hipertensión Arterial Sistémica:** Desde el punto de vista hemodinámico, la hipertensión arterial es la elevación continua y sostenida de las cifras tensionales diastólicas y/o sistólicas. Es la resultante del aumento de las resistencias al libre tránsito de la sangre en las arterias periféricas. La tensión arterial es igual a gasto cardíaco por resistencias periféricas, por lo que cualquier incremento en los parámetros que la determinan, si se mantiene, origina hipertensión arterial.<sup>(52)</sup>

**Inmunosupresores:** medicamentos empleados en el pos trasplante de órganos, para inhibir la respuesta de rechazo de cuerpo extraño del paciente trasplantado.<sup>(26)</sup>

**Sobrepeso:** Se denomina así al peso excesivo según la edad, la talla y el sexo, mediante la fórmula de índice de Masa Corporal : peso entre talla al cuadrado , y al obtenerse un valor igual o mayor a 25 se denomina sobrepeso. <sup>(52)</sup>

**Trasplante renal anticipado:** Trasplante renal efectuado antes de que el paciente reciba algún tipo de sustitución renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal <sup>(26)</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moresco F, Alegre R, Revista de Nefrología, órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología, Tratamiento de la anemia postrasplante renal , 2011; 2(2):16-24
2. Joist H, Brennan DC, Anemia in the Kidney –Trasplant Patient, Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 13, No 1 ( January) ,2006 ; pp 4-10
3. Wolfgang C, Winkermayer , Journal of the American Society of nephrology, Pharmacoepidemiology of Anemia in Kidney Trasplant Recipients J Am Soc Nephrol 15: 1347–1352, 2004
4. Iwamoto H, Nakamura Y, Transplantations Proceedings, Correlation between post kidney transplant anemia and kidney graft function, volume 46,issue 2, pages 496-498, Elsevier. 2014.
5. Moinar M, Czira M, American Journal of Trasplantation , Anemia is Associated with Mortality in Kidney-Trasplanted Patients- A Prospective Cohort Study, 2007;7:818-824
6. Vanrenterghem Y, Ponticelli C ,American Journal Trasplantation, Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey. Am J Transplant 3: 835–845, 2003.
7. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. J AmSoc Nephrol 15: 1347–1352, 2004.
8. Donald E, American Journal of Transplantations , Anemia After Kidney Transplantation –Is the Incidence Increasing? , AJT , 2003; 3: 771-772
9. Gurlek D, Sezer S, Transplantation Proceedings , Post-transplantation Anemia Predict Cardiovascular Morbidity and Poor Graft Function in Kidney Transplant Recipients, ELSEVIER Cross Mark ,47 ,1178-1181(2015).
10. Guedes M, Romaozinho, Transplantation Proceedings, Kidney Transplantation:Which Variables Should Be Improved? Elsevier CrossMark , 47,914-919 (2015)

11. Choukroun G, Deray G, Incidence and management of anemia in renal transplantation: an observational-French study. *Nephrol Ther* 4: 575–583,2008.
12. Gabriel Ch, Nassim K, *JASN Journal of the American Society of Nephrology*, Correction of Postkidney Trasplant Anemia Reduces Progression of Allograft Nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 23: 360–368, 2012
13. Matthias L, Josef K, *Journal of the American Society of nephrology*, Anemia and Iron Deficiencies among Long-Term Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 13: 794–797, 2002
14. Claudio R, Robert F, *Journal of the American Society of nephrology*, Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Renal Trasplant Recipients: Prognostic Value and Impact of Blood Pressure and Anemia, *J Am Soc Nephrol* 14: 462–468, 2003.
15. Joshua J, Augutine E. *Journal of the American Society of nephrology*, Anemia after Kidney Trasplantation: Time for Action. *J Am Soc Nephrol* 17: 2962–2963, 2006
16. Chistian H. Wagar K, *American Journal of Trasplantation*, Anemia: A continuing Problem Following Kidney Transplantation, 2003;3:1426-1433
17. Kitamura K, Nakai K, ELSEVIER Cross Mark, Pre- Trasplant Erythropoiesis-Stimulating Agent Hypo –Responsiveness and Post- Trasplant Anemia, *Transplantation Proceedings* ,47, 1820-1824 ( 2015)
18. *American Journal of Kidney Diseases* ,Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in transplant recipients,vol 47, s109-s116, may 2006
19. Kenneth K, *New England Journal of Medicine* , Lineage-Specific Hematopoietic Growth Factors , Review Article , Mechanims of Disease , *N Engl J Med* 2006; 354, 2034-45
20. Scott D, Hajime U, *New England Journal of Medicine*, Original Article , Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl Med* 2010; 363.1146-55.

21. Zhongli H, Turum S, Nephrology Original paper, Post-renal transplantation anemia un 12 months: prevalence , risk factors, and impact on clinical outcomes, CrossMark , Springer Int Urol Nephrol (2015) 47;1577-1585.
22. Josefina A, Eduardo M, Medigraphic RIC Artículo especial, Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales, Vol 57, num 2. 2005
23. Chhabra D, Alvarado A, American Journal of Transplantation, Impact of Calcineurin-Inhibitor Conversion to m TOR Inhibitor on Renal Allograft Function in Prednisone-Free Regimen, AJT 2013;13:2902-2911
24. Budde K, American Journal of Transplantation, How to Use m TOR Inhibitors? The Search Goes On, AJT 2011;11: 1551-1552
25. Simon C, Peter S, Nature , m TOR is a key modulator of ageing and age-related disease , REVIEW , Nature, Vol 493 , 17 january 2013
26. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. 8228N Engl J Med 2004; 351: 2715-29.
27. Lynn M , Mensur D, Journal of the American Society of nephrology, Human Cytomegalovirus Inhibits Erythropoietin Production, J Am Soc Nephrol 25: 1669–1678, 2014
28. Alberto O, Adrian C ,Lancet of Nephrology , series, Cross Mark , Epidemiology , contributors , and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure, The Lancet Vol 383 , may 24 2014
29. Anthony L, Patrice C, Lancet of Nephrology, seminar, Iron deficiency anemia, August 2015
30. Clara C, Dan L , The New England Journal of Medicine, Iron-Deficiency Anemia, N Engl J Med 2015 ;327 :1832-1843 , May 2015
31. Guenter W, Lawrence T, New England Journal of Medicine, review article , Medical Progress, Anemia of Chronic Disease, N ENGL J 352;10 , MARCH 10,2005
32. Lorenz M, Kletzmayer J, Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 794– 79

33. Peter D, John D, American Journal of Transplantation, Late Post-transplant Anemia in Adult Renal Transplant Recipients. An Under-recognized Problem?, AJT Vol 2, issue 5, pages 429-435 , may 2002
34. Schaefer B, Effenberger M, Transplant International, Iron metabolism in transplantation, Review , 2014 , nov; 27 (11): 1109-17
35. Andrew D, Robert S, American Journal of Transplantation , Prevention of Posttransplant Cardiovascular Disease-Report and Recommendations of an Ad Hoc Group. AJT Meeting Report. 2002; 2: 491-500
36. Kasiske BL, Chakkerla H, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2000;11: 1735–1743.
37. Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 648–654.
38. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 753–759.
39. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. Am J Medical 1988; 84: 985–992.
40. Mei-Sze C, Christopher B, American Journal of Transplantation , Molecular Profiling of Anemia in Acute Renal Allograft Weir Rejection Using DNA Microarrays, AJT 2003;3:17-22
41. Weir M, American Journal of Transplantation , Is Anemia a Predictor for Mortality and Loss Graft Function in Kidney Transplant Recipients? AJT 2002; 7:731-732
42. Francesco L, Lucia del Vecchio, Journal of The American Society of Nephrology, Anemia and Cardiovascular Risk: The Lesson of the CREATE Trial , JASN 17.S262-S266 ,2003
43. Juan C, Miriam A, Clinical guidelines on identification, management and complications of chronic kidney disease, Sociedad Chilena de Nefrología, suplemento, Rev Med Chile 2009;137:137-177

44. Jose M, Rodolfo R, Revista Nefrología, Funcionamiento de las fórmulas MDRD-IDMS y CKD-EPI, en individuos mexicanos con función renal normal, Nefrología, 2014;34(5):591-8
45. National Kidney Foundation, Frequently asked questions about GFR estimates,2014.
46. Yu Y, Bo Y, Frontiers in cell and developmental biology, Blood disorders typically associated with renal transplantation, review , march 2015, vol 3, article 18
47. Steven J, Laura B, American Journal of Kidney Diseases, Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function, AJKD Vol 49, No 2 ( February) , 2007;pp 301-309
48. Bayoud Y,Kamdoum N, Progres en urologie , The impact of obesity on renal function at 1 year after kidney transplantation:Single –center experience, Elsevier Masson, 2014, 1166-7087
49. Silverberg I, Wexler D. Therapy insight: congestive heart failure, chronic kidney disease and anemia, the cardio-renal anemia syndrome. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005; 2: 95–100.
50. Kasiske BL, Gujjarro C, Cardiovascular disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1996; 7(1): 158–165.
51. Guía de Referencia Rápida, catálogo maestro de Guías de Práctica Clínica IMSS-727-14, Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y Hemodiálisis en la Insuficiencia renal Crónica, en el segundo y tercer nivel de atención.
52. Manuel Ramiro H, Alberto Lifshitz G, José Halabe Cherem,El internista , Medicina Interna para Internistas , 2013,Tomo 3 , Colegio de Medicina Interna. Páginas 77, 420,455.