



Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina.

División de estudios de posgrado.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”.

**“Prevalencia de Anemia y Factores de Riesgo en
Adultos Mexicanos Receptores de Trasplante Renal”**

Tesis presentada para cumplir con los requisitos finales para la
obtención del título de especialidad en:

Nefrología

Alumno:

Dr. Rafael Baizabal Olarte.

Tutor:

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Profesor Adjunto del curso de Nefrología.

México, DF., Agosto 2012.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Rafael Baizabal Olarte
Médico Residente de Nefrología.
Alumno.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez.
Director de Enseñanza INCMNSZ.

Dr. Ricardo Correa Rotter.
Profesor Titular del curso de Medicina Interna.

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro.
Profesor Adjunto del curso de Medicina Interna.
Tutor.



AGRADECIMIENTOS

A los compañeros y amigos que estuvieron a mi lado en todo momento.

**A los profesores del curso de especialidad, por todos sus consejos,
orientación y dedicación.**

A mi hermano menor por su inmenso amor, en paz descansa.

A mis padres por su apoyo incondicional.

A mi novia por su amor, paciencia y comprensión.



INDICE

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	8
III.	MARCO TEÓRICO	10
IV.	JUSTIFICACIÓN	26
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
VI.	OBJETIVOS	28
VII.	PACIENTES Y MÉTODOS	29
VIII.	RESULTADOS	31
IX.	DISCUSIÓN	44
X.	CONCLUSIONES	50
XI.	BIBLIOGRAFÍA	51



I. RESUMEN

Introducción: El trasplante renal (TR) es considerado el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Un injerto renal exitoso, corregirá también las funciones endócrinas (a través de la restauración de la síntesis de eritropoyetina y vitamina D). El riesgo de desarrollar anemia aparece en los primeros meses posteriores al TR y después a largo plazo, asociado con la pérdida de función renal. Consecuentemente, la anemia postrasplante renal (APTR) ha recibido mayor atención e investigación al respecto de poder ser un marcador o factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y sobrevida del injerto.

Pacientes y Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva. Se utilizó la base de datos de los pacientes receptores de TR del INCMNSZ y se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes consignando las diferentes variables. Se empleó la definición de anemia de la OMS y la AST de la siguiente manera en hombres, leve: Hb 12-12.9 gr/dL, moderada: Hb 11-11.9 g/dL y grave: Hb <11 gr/dL; y en mujeres, leve: Hb 11-11.9 gr/dL, moderada: Hb 10-10.9 gr/dL y grave: Hb <10 gr/dL.

Resultados: El total de la muestra fue de 371 pacientes en el periodo comprendido entre mayo de 1997 a diciembre de 2011, 219 (59%) fueron hombres, la edad promedio fue de 40.04 ± 12.74 años. La TFGe promedio fue de 66.59 ± 21.00 mL/min/1.73m² por CKD-EPI. El 45.8% de los casos se encontraban recibiendo IECA/ARA. La etiología de la ERC fue desconocida en más del 50% de los casos, seguida por la nefropatía diabética (10%) y las



glomerulonefritis primarias (9%). El 67.4% de los casos se trató de donador vivo relacionado, con una edad promedio del donador de 35.88 ± 11.53 años. En la mayoría de los pacientes (92.2%), fue su primer TR, compartiendo 1 HLA en el 46.9% y recibieron terapia de inducción con daclizumab, basiliximab y timoglobulina en el 38.5%, 24.3%, 9.2% de los casos, respectivamente. Se registraron 6 defunciones y 86 pacientes presentaron uno o más episodios de rechazo agudo (23.2%). La prevalencia general de APTR, fue del 18.1%. Se encontró una Hb promedio de 14.24 ± 2.10 gr/dL. De los 67 pacientes con APTR, sólo 19 (28.4%) tenían medición de ferrocínica en el periodo de estudio ($p < 0.001$), y únicamente 3 (4.5%) estaban bajo tratamiento con EPO ($p < 0.05$). Los factores con asociación significativa para APTR, fueron aquellos receptores de género femenino ($p = 0.019$), con mayor deterioro de la función renal ($p < 0.001$), con niveles mayores de AlbU ($p < 0.001$) y PTHi ($p = 0.002$), que tuvieran donadores de mayor edad ($p < 0.05$), con más episodios de rechazo agudo ($p = 0.004$) y eventos clínicos en los 3 meses previos al estudio ($p < 0.001$). No se encontraron diferencias significativas en relación al tipo de tratamiento inmunosupresor. En el análisis multivariado, como factores de riesgo independientes se detectó al receptor de género femenino (Razón de Momios [RM]: 2.7; Intervalo de Confianza [IC] 95%: 1.37-5.30; $p = 0.004$) y el empleo de IECA/ARA (RM: 1.97; IC 95%: 1.01-3.87; $p = 0.049$). Como factores protectores obtuvimos a la TFGe con CKD-EPI (RM: 0.62; IC 95%: 0.52-0.75; $p < 0.001$) y el tener a un donador de género femenino (RM: 0.4; IC 95%: 0.20-0.77; $p = 0.007$).



Conclusiones: La prevalencia de APTR en nuestro estudio (18.1%) fue menor que en el resto de los estudios publicados, probablemente en relación a la altura promedio en que vive la población estudiada. Los factores de riesgo independientes para APTR fueron el género femenino para el receptor, probablemente secundario a las pérdidas en el periodo menstrual; el uso de IECA/ARA también se asoció a mayor riesgo como se ha descrito anteriormente. Interesantemente, se encontró como factor protector el tener un donador con género femenino lo cual pudiera estar asociado a un menor grado de fibrosis en el injerto.



II. INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es considerado el tratamiento de elección para un elevado porcentaje de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en fase terminal. Un injerto renal exitoso, corregirá no sólo las funciones excretorias del riñón sino también las funciones endócrinas (a través de la restauración de la síntesis de eritropoyetina y vitamina D)⁽¹⁾.

Uno puede argumentar que los pacientes con TR tienen algunas similitudes con los pacientes con ERC estadios II a III (no en diálisis, clasificación KDOQI, Fundación Renal Norteamericana), en virtud de la función renal restaurada a partir de un injerto exitoso y que los hallazgos o condiciones clínicas de ésta población con ERC estadios II a III podría ser extrapolada a estos receptores de TR. Sin embargo, hay al menos tres importantes razones por las que esta extrapolación no puede ser legítima: la presencia de agentes inmunosupresores y otros medicamentos relacionados con el trasplante, el estado inflamatorio alterado, y la historia de terapia de sustitución renal (TSR) prolongada en la mayoría de los receptores de TR. Por lo tanto, parece esencial establecer evidencia directamente de la población con TR en lugar de inferir de los pacientes con ERC en los estadios descritos⁽²⁻³⁾.

La presencia de anemia en el periodo postrasplante renal ha recibido menos atención que su presencia en los pacientes con ERC o TSR⁽⁴⁾. Es claro que la anemia, es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares en



la población en TSR y puede ser relevante para los receptores de TR porque la mayoría de estos pacientes tienen una tasa de filtrado glomerular (TFG) $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, sin embargo, pocos estudios han demostrado que la anemia esté asociada con mayor mortalidad en los receptores de TR⁽⁵⁾.

Por otro lado, la anemia puede ocasionar otros problemas clínicos, tales como, cognición alterada, disminución en la calidad de vida, capacidad reducida en el ejercicio físico, etc.⁽³⁻⁵⁾.

El riesgo de permanecer con anemia después del trasplante renal o bien, si ésta se corrige tempranamente, de desarrollarla nuevamente en los primeros meses postrasplante y a largo plazo en asociación con la pérdida de función renal, es real en ésta población. En la evaluación de la anemia es importante distinguir entre anemia temprana o tardía, ya que nos permite identificar posibles causas etiológicas. La anemia postrasplante temprana se refiere a aquella que aparece relativamente rápido en el postrasplante (antes de los seis meses) e incluye factores tales como pérdidas sanguíneas relacionadas con la cirugía, retraso en la función del injerto, déficit de hierro, infecciones, rechazo, etc. La anemia postrasplante tardía se asocia con deterioro de la función renal y a algunos otros factores⁽³⁾. Consecuentemente, la anemia postrasplante renal (APTR) ha recibido mayor atención e investigación en virtud de su posible papel como marcador o factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y por su relación con la sobrevida del injerto⁽⁵⁾.



III. MARCO TEÓRICO

Epidemiología:

Varios estudios recientes han aportado cifras detalladas de la epidemiología de la APTR, pero este cuerpo de literatura es difícil de sintetizar ya que la definición de anemia usada en estos estudios varía ampliamente^(2-3,5). La definición “oficial” de anemia fue acuñada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1964, y establece que es anemia en mujeres cuando sus concentraciones de hemoglobina (Hb) son <12g/dL y en hombres <13g/dL. Esta definición fue adoptada por la Sociedad Americana de Trasplantes (AST) en el año 2001⁽⁶⁾. Otras definiciones empleadas en los estudios se basan en las recomendaciones de las guías KDOQI que utilizan el punto de corte de Hb <11g/dL⁽⁷⁾.

Tomando en consideración lo anterior, la APTR se encuentra presente en aproximadamente 30-40% de los pacientes^(5,8-24). La evidencia disponible permite concluir que la anemia en la población trasplantada es una condición frecuente, común y para la cual no se da tratamiento⁽³⁾. El TRansplant European Survey on Anemia Management (TRESAM) fue un estudio transversal que incluyó 4263 receptores de TR de 72 centros. Los pacientes fueron aleatorizados de acuerdo al tiempo de trasplante: 6 meses, 1 año, 3 años y 5 años. Los autores reportaron una prevalencia de anemia (definida por los criterios de la OMS y AST) del 38.6%, con 8.5% con anemia grave definida como Hb <11g/dL en hombres y <10 g/dL en mujeres. Como en la mayoría de los estudios, la insuficiencia crónica del injerto (ICI) fue el factor



mas frecuentemente asociado con APTR⁽⁸⁾. En forma similar al trabajo anterior, se han publicado múltiples estudios internacionales evaluando la prevalencia de la APTR (Tabla 1).

Fisiopatogenia:

La eritropoyetina (EPO) es principalmente producida por las células intersticiales peritubulares en el riñón, con una pequeña contribución por el hígado (10%)⁽⁴⁾. Con la normalización de la función renal después del trasplante, las funciones excretoras y endócrinas tienden a normalizarse, incluyendo la producción de EPO por el riñón trasplantado⁽⁵⁾. El curso habitual de la APTR, es el desarrollo o profundización de la anemia en caso de eventos causantes de sangrado, deficiencia de hierro o alguna otra causa asociada a la forma temprana de ésta afección, seguido por la recuperación con un manejo adecuado y en algunos pacientes, a largo plazo la presencia de un riesgo aumentado de anemia por causas habitualmente diferentes y asociadas a disminución de la función del injerto y por ende de la producción endógena de eritropoyetina⁽²⁵⁾.

La APTR puede ocurrir debido a resistencia a la EPO, la cual es caracterizada por niveles séricos elevados de EPO en relación al valor de la Hb, o por deficiencia de EPO, la cual es caracterizada por niveles bajos tanto de EPO como de Hb⁽⁴⁾. Los niveles de EPO pueden ser detectados tan temprano como el primer a tercer día postrasplante, permaneciendo elevados por 9-15 días después del trasplante, y disminuir después⁽²⁶⁾. En



Tabla 1. Resumen de las diversas publicaciones sobre APTR

Autores	Lugar	Año	No. Pacientes	Definición de Anemia	Prevalencia
Saito <i>et al</i> ⁽⁹⁾	Japón	1998	60	Hb <12.8g/dL en hombres y 11.5g/dL en mujeres.	20%
Yorgin <i>et al</i> ⁽¹⁰⁾	EU	2002	128	Hto <33%	30% en cualquier punto del estudio, 26% a los 5 años.
Vanrenterghem <i>et al</i> ⁽⁸⁾	Europa	2003	4263	Hb ≤13g/dL en hombres y ≤12g/dL en mujeres.	38.6% (8.5% con anemia grave).
Winkelmayer <i>et al</i> ⁽¹¹⁾	EU	2004	374	Hto <33%	28.6%
Turkowski-Duhem <i>et al</i> ⁽¹²⁾	Francia	2005	92	Hb <13g/dL en hombres y <12g/dL en mujeres.	35.5% y 25% a los 6 y 12 meses.
Winkelmayer <i>et al</i> ⁽¹³⁾	Austria	2006	825	Hto <33%	41.1%
Imoagene-Oyediji <i>et al</i> ⁽¹⁴⁾	EU	2006	626	Hb <12g/dL	40% y 20.3% a los 3 y 12 meses.
Al-Khoury <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾	Londres	2006	878	Hb <13g/dL en hombres y <12g/dL en mujeres.	45.3%
Shah <i>et al</i> ⁽¹⁶⁾	Londres	2006	1511	Hb <13g/dL en hombres y <12g/dL en mujeres.	45.6%
Sezer <i>et al</i> ⁽¹⁷⁾	Turquía	2006	229	Hb <13g/dL en hombres y <12g/dL en mujeres.	41.5%, 35.3% y 93.2% a los 3, 5 y 10 años.
Ott <i>et al</i> ⁽¹⁸⁾	Alemania	2008	207	Hb ≤13g/dL en hombres y ≤12g/dL en mujeres.	37.7%
Kolonko <i>et al</i> ⁽¹⁹⁾	Polonia	2009	385	Hb <13g/dL en hombres y <12g/dL en mujeres.	30.4%
Einollahi <i>et al</i> ⁽²⁰⁾	Irán	2011	2713	Hb ≤13g/dL en hombres y ≤12g/dL en mujeres.	52.7%
Petrone <i>et al</i> ⁽²¹⁾	Argentina	2011	458	Hb ≤13g/dL en hombres y ≤12g/dL en mujeres.	42.25% a 1 año.
Poesen <i>et al</i> ⁽²²⁾	Bélgica	2011	391	Hb ≤13g/dL en hombres y ≤12g/dL en mujeres.	79.9% a los 3 meses.
Jones <i>et al</i> ⁽²³⁾	EU	2012	530	Hb ≤13g/dL en hombres y ≤12g/dL en mujeres.	49.2% y 44.3% a 1 y 2 años.
Elsayed <i>et al</i> ⁽²⁴⁾	Arabia Saudita	2012	200	Hb <13g/dL en hombres y <12g/dL en mujeres.	74% y 45% a los 3 y 6 meses



pacientes con función retardada del injerto un patrón bifásico es observado, con un primer pico de EPO en los días 4-6 postrasplante, lo cual no está asociado con reticulocitosis o cambios en los valores del Hto⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Un retraso entre la elevación inicial de los niveles séricos EPO y el establecimiento de reticulocitosis, puede ser atribuida a los inhibidores urémicos de la eritropoyesis que persisten en el periodo inmediato postrasplante. Los niveles séricos bajos de EPO incrementan los días 3-8 después de que inicia la diuresis, y mejoran cuando el nitrógeno de urea en sangre (BUN) y la creatinina sérica (CrS) alcanzan su nadir⁽²⁶⁾.

Sun *et al*⁽³⁰⁾, estudiaron a 31 pacientes con TR e informaron que la producción de EPO se incrementa rápidamente y exhibe un periodo de vida corto durante los primeros días postrasplante. Naturalmente, este pico es insuficiente para generar un incremento significativo de las concentraciones de Hb. Un segundo pico menos elevado pero más sostenido, ocurre después de 28 días y se caracteriza por una eritropoyesis más significativa (Figura 1).

Además, la deficiencia de hierro, el hiperparatiroidismo, el estado inflamatorio, la inmunosupresión y las infecciones, contribuyen en conjunto como factores de resistencia a EPO⁽²⁵⁾. En el establecimiento de la rápida eritropoyesis en el periodo postrasplante temprano, la deficiencia de hierro funcional o absoluta ocurre de manera inevitable, especialmente cuando hay pérdida sanguínea en el procedimiento quirúrgico y el medio urémico



residual^(2,4,5). Los parámetros más aceptados para detectar apropiadamente la deficiencia de hierro incluyen la medición de ferritina y saturación de transferrina, con criterios definidos en las guías K/DOQI: ferritina sérica <100ng/mL y saturación de transferrina <20%⁽⁷⁾. En base a lo anterior, se ha realizado una extrapolación a los pacientes con APTR⁽³⁾. Kauszman *et al*⁽³¹⁾ demostraron una frecuencia elevada (30%) de deficiencia de hierro en 50 pacientes pediátricos receptores de TR. Karthikeyan *et al*⁽³²⁾ encontraron niveles de ferritina <100 ng/mL y saturación de transferrina <20%, en el 50% y 75% de los pacientes con TR etapas ERC 3-5T, respectivamente. Por otro lado, Lorenz *et al*⁽³³⁾ encontraron que la ferritina y la saturación de transferrina son pobres marcadores de la deficiencia de hierro: sólo el 10.1% de los pacientes con anemia severa tuvieron ferritina <12 ng/mL, y sólo 29% tuvieron saturación de transferrina <15%.

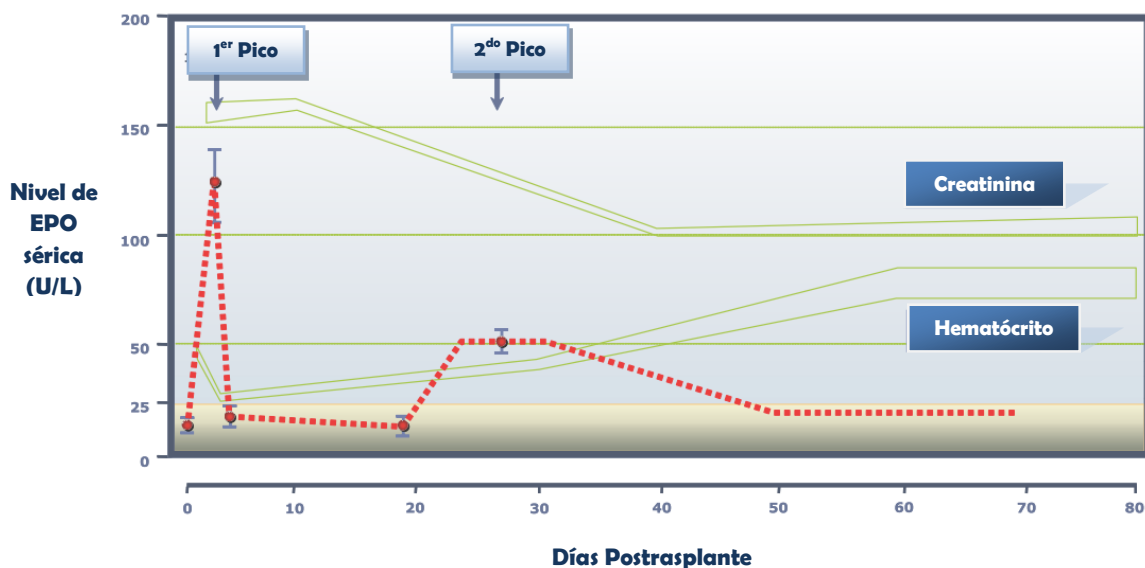


Figura 1. Función renal, producción de EPO y Hto después del TR. Modificado de Sun *et al*⁽³⁰⁾.



La ferritina sérica es un reactante de fase aguda y se encuentra elevada frecuentemente después del TR como resultado de la inflamación, infección, absorción incrementada de hierro, eventos de rechazo, etc. Por lo tanto, aún no contamos con una definición de lo que constituye un adecuado status de hierro en pacientes con TR, y ha sido motivo de debate el establecer el marcador ideal, particularmente en aquellos que requieren agentes estimuladores de eritropoyesis (AEE)^(4,5). Nuevas alternativas podrían ser de valor como el contenido reticulocitario de Hb, el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos y el receptor soluble de transferrina⁽³⁴⁾. Se ha sugerido un porcentaje de eritrocitos hipocrómicos <10% como adecuado y <2.5% como óptimo^(3,33).

Nuestro entendimiento del control molecular en el metabolismo del hierro ha incrementado dramáticamente debido al descubrimiento de la hepcidina, hormona peptídica catiónica y rica en cisteína, producida por los hepatocitos y secretada a la circulación, cuya responsabilidad principal es modular la disponibilidad de hierro para cumplir las demandas, regulando la absorción intestinal de éste y su movilización desde el sistema retículo-endotelial. Su precursor es la prohepcidina, una prohormona de 84 aminoácidos codificada por un gen localizado en el cromosoma 19⁽³⁵⁾. En el año 2002, Nicolas *et al*⁽³⁶⁾, descubrió que este gen se encuentra regulado en respuesta a anemia, hipoxia e inflamación. Los riñones no sólo están involucrados en la síntesis de hepcidina, sino también en su eliminación, Kulaksiz *et al*⁽³⁷⁾, reportó que esta hormona se produce en las células



epiteliales de los túbulos y conductos colectores de mamíferos, y que puede ser secretada luminalmente a la orina. A pesar de lo que se ha descrito, no ha sido posible demostrar que la hepcidina sea un factor patogénico participante en la APTR, y su elevación en esta población ha sido atribuida al grado de inflamación y principalmente a la alteración de la función renal^(38,39).

Factores de Riesgo:

Como comentamos anteriormente, la causa principal de APTR en el periodo tardío postrasplante, es la insuficiencia renal crónica asociada a disfunción del injerto y ésta forma de anemia es secundaria a la producción inadecuada de EPO. Esto ha sido claramente descrito en un estudio en donde se asoció a la presencia de reducción de CO_2 sérico total e incremento de BUN y creatinina sérica (CrS), por lo que los autores interpretaron estos resultados como disfunción del injerto renal⁽¹⁰⁾. Posteriormente, en el análisis de regresión logística realizado en el estudio TRESAM⁽⁸⁾, en busca de factores de riesgo para APTR, se encontró una fuerte asociación entre la concentración de Hb y la función del injerto renal: los pacientes con niveles de CrS $>2\text{mg/dL}$ tuvieron 3 veces mayor probabilidad de ser anémicos con respecto a aquellos con nivel $\leq 2\text{mg/dL}$. Además, el empleo de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA) se asoció con una más alta probabilidad de presentar anemia, así como la edad del donador >60 años. El presentar un episodio reciente (<3 meses) de infección también fue un factor de riesgo para APTR, así mismo el uso de azatioprina



(AZA) o micofenolato de mofetilo (MMF)). Por el contrario, la enfermedad renal poliquística del adulto (ERPA), tuvo el efecto opuesto al ser un factor protector para APTR.

Se han identificado múltiples mecanismos a través de los cuales los receptores de TR presentan anemia, por lo que los hemos agrupado en la Tabla 2, independientemente de presentarse en el periodo postrasplante temprano o tardío.

Los fármacos inmunosupresores contribuyen al desarrollo de anemia a través de varios mecanismos. Los agentes antiproliferativos (AZA y MMF) producen supresión directa de la médula ósea, aunque la AZA también puede producir macrocitosis⁽⁴⁰⁾. Ciertos factores genéticos podrían predecir el desarrollo de anemia asociada a MMF, el polimorfismo de tres genes de nucleótido único: IL-12A (*IL12A*), checkpoint de la proteína homóloga (*HUS*) y el citocromo P4502C8 (*CYP2C8*), fueron asociados con APTR⁽⁴¹⁾. Los inhibidores del blanco de rapamicina (mTOR), sirolimus y everolimus, causan anemia *vía* mielosupresión, en adición a un mecanismo único con efecto dosis-dependiente, caracterizado por disminución en la producción de EPO así como favorecer un estado inflamatorio y microcitosis⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. A pesar de que los inhibidores de calcineurina (ICN) típicamente no causan mielosupresión, se ha informado asociación entre el uso de tacrolimus y anemia, el mecanismo pudiera estar en relación a la propiedad vasoconstrictora de los ICN que alteran la función renal y consecuentemente



la producción de EPO. Por otro lado, los ICN y con menos frecuencia los mTOR pueden causar microangiopatía trombótica (MAT)⁽¹¹⁾. Otros medicamentos que pueden causar APTR son los inhibidores del SRAA. Tanto IECA como ARA parecen asociarse a la inhibición de eritropoyesis en

Tabla 2. Mecanismos de APTR			
Producción disminuida de eritrocitos	Aplasia inducida por fármacos	Inmunosupresión	AZA, MMF, Sirolimus, ATG.
		Bloqueo SRAA	IECA, ARA.
		Agentes antimicrobianos	Ganciclovir, TMP-SMX.
	Deficiencia de EPO	Disfunción del injerto renal.	
	Resistencia a EPO	Deficiencia de hierro	
		Hiperparatiroidismo	
		Infecciones	Parvovirus B19, CMV, EBV, VIH, VHB, VHC.
		Deficiencia de folatos y/o vitamina B12	
Infiltración médula ósea		PTLD	
Anemia Aplásica	Parvovirus B19.		
Destrucción incrementada de eritrocitos	Hemólisis inmuno-mediada	Inmunosupresión	ATG, Ig intravenosa.
		PTLD	
		Síndrome del linfocito pasajero	
	MAT	Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus.	
	Hemólisis no inmuno-mediada	Deficiencia de 6-fosfato deshidrogenasa	Dapsona, TMP-SMX.
Hemoglobinopatías			
Pérdida de eritrocitos	Sangrado transquirúrgico		
	Sangrado de tubo digestivo		
	Flebotomías Frecuentes.		
<p>SRAA, Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; AZA, Azatioprina; MMF, Mofetil Micofenolato; ATG, Globulina Anti-Timocito; IECA, Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; ARA, Antagonista del Receptor de Angiotensina; TMP-SMX, Trietoprim-Sulfametoxazol; CMV, Citomegalovirus; EBV, Virus de Epstein Barr; VIH, Virus de Inmunodeficiencia Humana; VHB, Virus de Hepatitis B; VHC, Virus Hepatitis C; PTLT, Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante; MAT, Microangiopatía Trombótica; Ig, Inmunoglobulina.</p>			



forma dosis-dependiente en relación a la baja producción de EPO asociada a la alteración en el flujo sanguíneo renal y a la disminución del consumo de oxígeno que determina la absorción de sodio en el túbulo proximal (mecanismo que es regulado por la angiotensina II)^(8,11).

Otro factor de riesgo son las *infecciones*, principalmente por citomegalovirus, virus Epstein Barr, VIH, virus de hepatitis B o C, parvovirus B19 y en menor medida virus BK. El primer caso de infección por parvovirus B19 en receptores de TR fue reportado en 1986⁽⁴⁵⁾. La prevalencia de esta infección es difícil de estimar y en su mayoría solo existen reportes de casos, sin embargo, en base a algunos estudios longitudinales aproximadamente 1-12% de los receptores TR tienen infección sintomática por parvovirus B19 durante el primer año postrasplante⁽⁴⁶⁾. La transmisión principalmente es por vía respiratoria, y la aparición de anemia es variable desde 2 semanas hasta 63 meses postrasplante (en la mayoría de los casos a los 3 meses). Los viriones constan de 2 proteínas en la cápsula (VP1 y VP2) y una proteína no estructural (NS1) responsable de la citotoxicidad celular y apoptosis de la célula huésped. La VP2 facilita la unión del virus con la célula huésped a través de su interacción con el antígeno P, expresado abundantemente en la superficie de los eritroblastos, y posteriormente su introducción, replicación, maduración, para finalmente destruir la célula huésped y causar anemia aplásica⁽⁴⁷⁾. Los anticuerpos (Ac) IgM dirigidos a los antígenos de la cápsula viral indican infección aguda, sin embargo, en algunos casos estos Ac pueden persistir elevados durante varios meses y en pacientes



inmunocomprometidos podrían no montar una respuesta inmunológica generándose falsos negativos. Por tal motivo, la identificación del DNA viral mediante PCR (reacción en cadena de polimerasa) es el método de elección para el diagnóstico en esta población⁽⁴⁸⁾.

Los receptores de TR que han tenido episodios de *rechazo* o que han recibido *más de un TR*, tiene una mayor incidencia de APTR⁽⁸⁾. Los factores subyacentes causantes de anemia posterior a un evento de rechazo agudo, incluyen la disfunción del injerto, intensificación de la inmunosupresión y el estado inflamatorio agudo con la consecuente resistencia a EPO⁽⁵⁾. Lo anterior puede ser reversible con el tratamiento del rechazo agudo y se han realizado estudios moleculares que muestran la expresión de genes involucrados en la síntesis de Hb. También se ha demostrado que la captación y transporte de hierro y folatos son regulados a la baja en estos casos⁽⁴⁹⁾.

El *síndrome del linfocito pasajero* es una rara causa de anemia hemolítica en los receptores de TR, y se caracteriza por la producción de Ac del donador en contra de los eritrocitos del receptor⁽⁵⁰⁾.

Consecuencias de la APTR

Numerosos trabajos han estudiado las consecuencias de la APTR. Específicamente, la pregunta relevante es si la anemia tiene relación causal con los desenlaces en los receptores de TR, considerando aquellos de



mayor interés como son morbi-mortalidad cardiovascular, mortalidad por cualquier causa, deterioro de la función del injerto y pérdida del injerto. Desafortunadamente, todos los estudios tienen limitaciones serias tanto en el diseño como en el análisis⁽²⁾.

En un estudio prospectivo de 938 pacientes con TR, Molnar *et al*⁽⁵¹⁾ reportaron que la anemia (definida por los criterios de la OMS/ATS) se asoció significativamente con mortalidad (Riesgo relativo [RR]: 1.69; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.15 - 2.50) y pérdida del injerto (RR: 2.56; IC 95%: 1.48 - 4.10). En un estudio retrospectivo 1023 pacientes receptores de TR, Chhabra *et al*⁽⁵²⁾ reportó incremento en la mortalidad general (RR: 3.18; IC 95%: 1.74 - 5.82; $p = 0.0002$), pérdida del injerto (RR: 2.67; IC 95%: 1.85 - 3.85; $p < 0.0001$) y aumento en la tasa de rechazo agudo (RR: 1.78; IC 95%: 1.11 - 2.84; $p = 0.0017$) en los pacientes con anemia (Hb <11 g/dL).

En otro estudio retrospectivo se incluyeron 1441 pacientes con TR y Kainz *et al*⁽⁵³⁾ informaron que la variabilidad de la Hb se asoció con mortalidad (RR: 2.11; IC 95%: 1.51 - 2.54; $p < 0.001$) pero no con la pérdida del injerto (RR: 1.34; IC 95%: 0.93 - 1.93; $p = 0.121$). En otro estudio prospectivo de 2 cohortes y 825 pacientes con TR, Winkelmayr *et al*⁽⁵⁴⁾ demostró en el análisis multivariado que la APTR no tuvo relación con la mortalidad general, pero si con un 25% de riesgo para pérdida del injerto.



En un reciente meta-análisis⁽⁵⁵⁾, se hizo una revisión sistemática de 11 estudios observacionales (11,632 pacientes con TR), y se evaluó el impacto de la APTR como causa de mortalidad. Usando la definición de la OMS, la APTR no tuvo asociación cuando los resultados fueron expresados como RR ajustado (RR: 1.23; IC 95%: 0.97 - 1.57), pero si tuvo asociación cuando los resultados fueron expresados como RR no ajustado a los factores confusores (RR: 2.48; IC 95%: 1.36 - 4.52) y cuando el nivel corte de anemia fue menor que la definición de la OMS (RR: 3.12; IC 95%: 1.92 - 5.07).

Con base a los datos anteriores, es evidente que la asociación entre APTR y mortalidad general, cardiovascular o pérdida del injerto, es débil y altamente contrastante. Actualmente, no existe un consenso en este rubro y por lo tanto no podemos concluir que la anemia causa directamente desenlaces adversos en la población trasplantada pero pudiera ser un marcador de procesos patológicos subyacentes⁽⁵⁾.

Tratamiento de la APTR

La alta prevalencia de APTR hace necesario considerar el empleo de hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en el periodo postrasplante, evitando así transfusiones sanguíneas innecesarias en los receptores de TR⁽⁴⁾. A pesar de lo anterior, sólo una pequeña minoría de los receptores de TR con anemia es tratada con AEE⁽⁸⁾, esto se debe a la ausencia de evidencia convincente en cuanto al riesgo-beneficio y costo-efectividad del tratamiento en esta población en particular. En un estudio



abierto, en un centro en Bélgica⁽⁵⁶⁾, se aleatorizó a 29 pacientes a recibir o no AEE inmediatamente posterior al TR y se vio que el grupo tratado con AEE requirió menos transfusiones a pesar mayores pérdidas sanguíneas y complicaciones quirúrgicas e infecciosas. En un estudio prospectivo, Van Biesen *et al*⁽⁵⁷⁾ evaluó a 26 pacientes con TR, los aleatorizó para recibir o no AEE. Después de 3 meses de seguimiento no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los niveles de creatinina sérica. En una cohorte retrospectiva de 1794 receptores de TR, Heinze *et al*⁽⁵⁸⁾ reportó significativamente mayor mortalidad en los pacientes que recibieron AEE. En los pacientes que no recibieron AEE la relación entre niveles de Hb y mortalidad fue lineal, sin embargo, en los pacientes que si recibieron AEE la relación fue una curva en “U”, explicando mayor mortalidad con concentraciones de Hb tanto menores como mayores a 12.5 g/dL.

Muy recientemente se publicó el estudio CAPRIT (The Correction of Anemia and PRogression of Renal Insufficiency in Transplant Patients)⁽⁵⁹⁾, estudio multicéntrico francés, abierto y aleatorizado, con seguimiento de 2 años, donde se comparó el empleo de AEE en receptores de TR con disfunción moderada del injerto. El objetivo primario fue el cambio en la TFG_e (Cockcroft-Gault) del punto basal a los 24 meses y los objetivos secundarios fueron sobrevida del injerto, progresión a ERCT, eventos cardiovasculares, sobrevida del paciente, entre otros. Se incluyeron a 125 pacientes con TFG_e 20-50 mL/min y Hb <11.5 g/dL, y fueron aleatorizados para alcanzar metas de Hb 13.0-15.0 g/dL (grupo de corrección completa) o meta de Hb 10.5-11.5



g/dL (grupo de corrección parcial). Como era de esperarse, mayor número de pacientes usaron AEE en el grupo de corrección completa (89.1% vs 60.9%; $p < 0.05$). Los pacientes aleatorizados en el grupo de corrección parcial sufrieron una mayor reducción en la TFGe al final del estudio comparada con el grupo de corrección completa (5.9 ± 1.1 vs 2.4 ± 1.1 mL/min; $p = 0.03$), además, pocos pacientes en el grupo de corrección completa progresaron a ERCT (4.8% vs 21.0%; $p < 0.01$). Importantemente, no hubo diferencia en mortalidad o en los eventos adversos totales entre los grupos, pero el grupo de corrección incompleta experimentó un mayor número de eventos cardiovasculares (8% vs 0%; $p = 0.03$).

Los resultados del CAPRIT deben interpretarse con mucha precaución dadas las limitaciones subyacentes del estudio^(60,61). El tamaño de la muestra es muy pequeño comparado con los estudios de AEE en la población general con ERC. El poder del estudio no fue diseñado para evaluar adecuadamente los eventos cardiovasculares y mortalidad. El mecanismo bajo el cual la corrección de la APTR con los AEE preserva la FR, no está claro. No se reportaron las causas de disfunción del injerto por lo que es poco claro también si las diferencias observadas en la pérdida del injerto pudieran ser atribuidas al efecto mismo de los AEE.

A pesar de la ausencia de un estudio sin limitaciones tanto en el diseño como en el análisis, algunas guías internacionales han sugerido el tratamiento de esta población. El grupo de trabajo sobre anemia, reunido en



la conferencia de Lisboa para el cuidado del receptor de trasplante renal, aconsejó iniciar la terapia para APTR cuando las cifras de Hb se encuentren debajo de 11 g/dL y se demuestre que el paciente tiene niveles adecuados de hierro⁽⁶²⁾. De acuerdo con la actualización de 2007 de las guías y recomendaciones de práctica clínica KDOQI para la anemia en ERC, el rango seleccionado de niveles de Hb en los pacientes que se encuentra recibiendo AEE debe estar entre 11.0-12.0 g/dL y no mayor a 13.0 g/dL⁽⁷⁾. Las guías de la Sociedad Española de Nefrología. (S.E.N) 2009 en el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal recomiendan el empleo de los AEE cuando los niveles de Hb se encuentren debajo de 11 g/dL en dos determinaciones consecutivas, separadas por intervalo de dos semanas⁽³⁾. Las más recientes guías de práctica clínica publicadas por el grupo de trabajo KDIGO recomendó que la anemia debe ser tratada con las medidas estándares aplicadas a la ERC⁽⁶³⁾. En 2011, la FDA recomendó quitar el concepto de rango objetivo o meta de Hb con el uso de AEE y que no deben ser iniciados a menos que el nivel de Hb del paciente sea <10.0 g/dL⁽⁶⁴⁾.

El empleo de suplemento de hierro o AEE debe evitar la necesidad de transfusiones sanguíneas, lo cual debe limitarse a pacientes con síndrome anémico o pérdidas de sangre agudas y severas, todo con el objetivo de no exponer al receptor a antígenos que activen su sistema inmunológico⁽⁴⁾.



IV. JUSTIFICACIÓN

Numerosos estudios internacionales muestran una alta prevalencia de APTR, la cual puede presentarse desde etapas tempranas postrasplante, pero sobretodo a largo plazo. La etiología es multifactorial, siendo una de las más importantes el deterioro crónico de la función renal. La APTR se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular, reducción de la sobrevida del injerto y reducción de la calidad de vida de estos pacientes, aunque no todos los estudios coinciden en este sentido.

La APTR es un problema susceptible de tratamiento si se identifican y controlan los factores de riesgo asociados a su desarrollo.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INNSZ) cuenta con un programa de trasplante renal tanto donador vivo como cadavérico, con una amplia base de datos, por tal motivo, resulta factible evaluar e informar a la APTR en ésta población.



V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La frecuencia de APTR y sus factores de riesgo, varían en los diferentes centros. Esto nos alerta en el sentido de que cada centro debe cuantificar la frecuencia del problema y tratar de identificar los factores de riesgo para su desarrollo con la finalidad de detectar aquellos potencialmente modificables y con ello hacer maniobras de intervención encaminadas a erradicar el problema y su impacto en la salud del paciente trasplantado.

Por lo anterior, el presente estudio se propone responder la siguiente interrogante:

¿Cuál es la prevalencia de anemia en los receptores de trasplante renal en nuestro centro y cuáles son los factores asociados a su desarrollo?



VI. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la prevalencia de anemia en pacientes receptores de TR en el INNSZ, así como identificar los factores de riesgo asociados.

Objetivos particulares:

- 1) Identificar la prevalencia de anemia de acuerdo a diferentes periodos de tiempo.
- 2) Determinar si el uso de los inmunosupresores actuales incrementan el riesgo de APTR.
- 3) Identificar otros factores de riesgo asociados como: presencia de episodios de rechazo, función renal, comorbilidades, género, tipo y edad del donador, consumo de IECA/ARA, neoplasias, infecciones, entre otros.
- 4) Identificar la presencia de factores protectores.



VII. PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes receptores de TR en el INNSZ.

Universo de Estudio

Se incluyeron 455 pacientes que recibieron un trasplante renal en el INNSZ en el periodo comprendido entre mayo de 1997 a diciembre de 2011. Se revisaron 423 expedientes clínicos y se excluyeron 42 pacientes por rechazo crónico/pérdida del injerto en TSR y 10 pacientes por no cumplir con un periodo de seguimiento mayor a 6 meses. Finalmente, el total de la muestra fue de 371 pacientes.

Variables

- 1) *Dependiente*: anemia
- 2) *Independientes*: edad, género, peso, CrS, albuminuria, eventos de rechazo, ferrocínética, anemia pretrasplante, esquema de inducción e inmunosupresión de mantenimiento, antígenos de histocompatibilidad compartidos (HLA), número de trasplantes, consumo de IECA/ARA, comorbilidades, edad del donador, tipo de donador, género del donador, entre otros.

Definiciones

Se empleó la definición de anemia de la OMS/AST de la siguiente manera en hombres, leve: Hb 12-12.9 g/dL, moderada: Hb 11-11.9 g/dL y grave: Hb <11 g/dL; y en mujeres, leve: Hb 11-11.9 g/dL, moderada: Hb 10-10.9 g/dL y grave: Hb <10 g/dL.



Procedimientos

Se utilizó la base de datos de los pacientes receptores de TR del INNSZ y se realizó una revisión de los expedientes clínicos de éstos pacientes consignando las variables ya señaladas. Se hizo una base de datos en Microsoft Office Excel versión 2007, para su posterior análisis estadístico en SPSS versión 15.0.

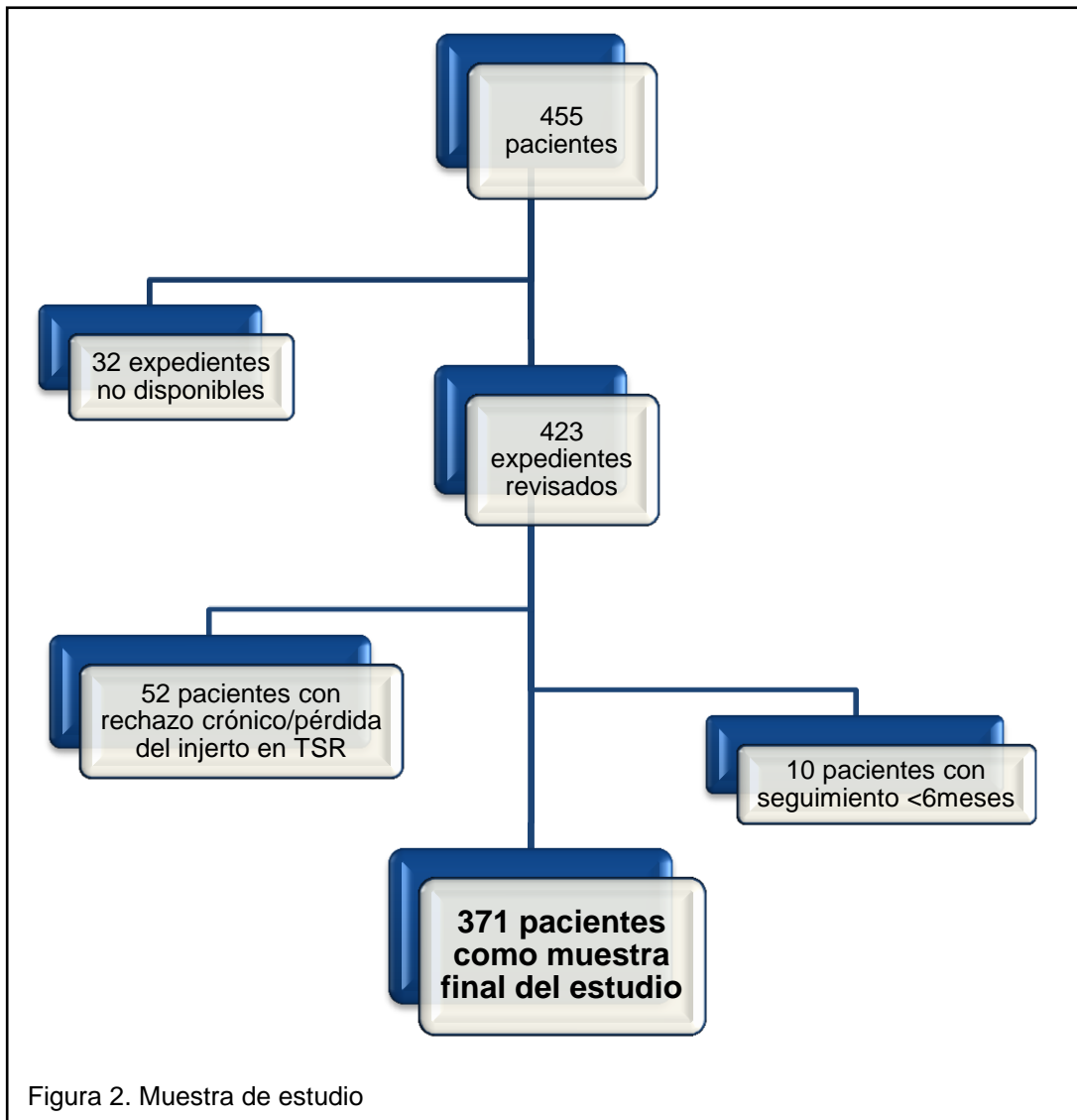
Análisis Estadístico

Los valores se muestran en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, así como media \pm DE o mediana para las variables continuas de distribución normal o anormal, respectivamente. Para comparar grupos se emplearon las pruebas de Chi cuadrada de Pearson con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher según aplique en variables categóricas, T de Student o U de Mann Whitney para variables continuas acorde a su distribución normal o anormal, respectivamente. Para evaluar la correlación se utilizó la prueba de Pearson si las variables tenían distribución normal o la prueba de Spearman si la distribución fue anormal. Las variables que mostraron asociación significativa con APTR y aquellas clínicamente relevantes, se incluyeron en el análisis multivariado con Regresión Logística. Se consideró significativa una $p < 0.05$.



VIII. RESULTADOS

Se incluyeron 455 pacientes que recibieron un trasplante renal en el periodo comprendido entre mayo de 1997 a diciembre de 2011 en el INNSZ. Se revisaron 423 expedientes clínicos y se excluyeron 42 pacientes por rechazo crónico/pérdida del injerto y ya en terapia de sustitución de la función renal y 10 pacientes por no cumplir con un periodo de seguimiento mayor a 6 meses. Finalmente, el total de la muestra fue de 371 pacientes como se muestra en la figura 2:





Datos demográficos y características basales:

De los 371 pacientes, 219 (59%) fueron hombres y 152 (41%) mujeres, con una edad promedio de 40.04 ± 12.74 años y peso de 67.00 (59-78) kg. De las comorbilidades destacó la presencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) en el 34% de los casos y sólo el 15.4% fueron diabéticos (Tabla 3).

Tabla 3. CARACTERÍSTICAS BASALES DEL GRUPO DE ESTUDIO			
Variable	Media \pm DE	Frecuencia n=371	%
Género masculino		219	59
Edad del receptor (años) ^a	40.04 \pm 12.74		
Peso (Kg) ^b	67.00(59-78)		
DM		57	15.4
HAS		126	34
Neumopatía		3	0.8
Cardiopatía		13	3.5
Otras comorbilidades		37	9.9
Cáncer		17	4.6
IECA/ARA		170	45.8
Última Cr (mg/dL) ^b	1.20(1.00-1.50)		
CKD-EPI (mL/min/1.73m ²) ^a	66.59 \pm 21.00		
MDRD (mL/min/1.73m ²) ^a	60.96 \pm 19.59		
PTHi (pg/mL) ^b	85.50(56.8-109.7)		
AlbU (mg/día) ^b	19.20(9.06-58.80)		
DVR		250	67.4
Edad del donador (años) ^a	35.88 \pm 11.53		
Donador género femenino		197	53.1
1 HLA		174	46.9
Primer trasplante		342	92.2
Tipo de inducción	Ninguno	103	27.8
	Daclizumab	143	38.5
	Basiliximab	90	24.3
	Timoglobulina	34	9.2
Evento clínico reciente		53	14.3
Evento de Rechazo		86	23.2
Muerte		6	1.6

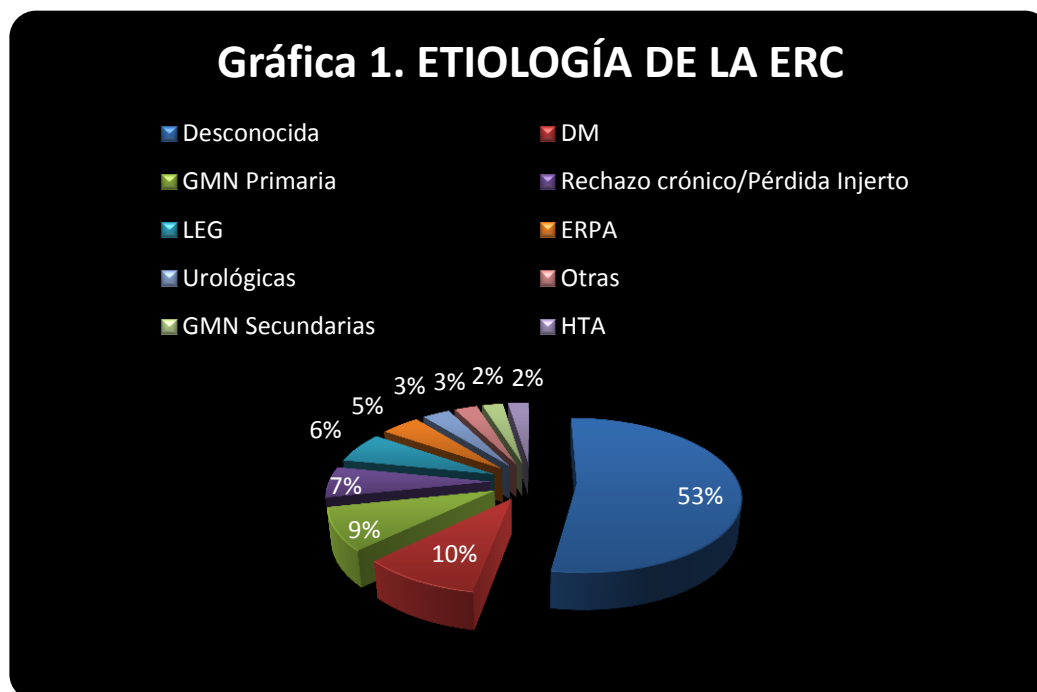
^a Media \pm DE

^b Mediana (rango intercuartil)



La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) promedio fue de 66.59 ± 21.00 y 60.96 ± 19.59 mL/min/1.73m² calculada por CKD-EPI y MDRD, respectivamente, clasificándolos en su mayoría como ERC KDOQI 2T. La PTHi tuvo una mediana de 85.50 (56.8-109.7) pg/mL y la albuminuria de 24hrs se estimó en 19.20 (9.06-58.80) mg/día. Es importante destacar que el 45.8% de los casos se encontraban recibiendo tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y/o un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA).

En más del 50% de los casos, la etiología de la ERC fue desconocida, seguida por la nefropatía diabética en un 10% y en tercer lugar se encontraron las glomerulonefritis (GMN) primarias con 9%, tal como se muestra en la Gráfica 1.





Características específicas del trasplante renal

En cuanto a las características específicas del TR, tenemos que en el 67.4% de los casos se trató de donador vivo relacionado (DVR), 21.8% de donador cadavérico (DC) y en 10.8% de donador vivo no relacionado (DVNR), con una edad promedio del donador de 35.88 ± 11.53 años. En la mayoría (92.2%) de los pacientes, se trató de su primer TR, compartiendo 0 haplotipos (HLA) en el 44.7%, 1 HLA en el 46.9%, 2 HLA en 8.4%. Recibieron terapia de inducción con daclizumab, basiliximab y timoglobulina en el 38.5%, 24.3%, 9.2% de los casos, respectivamente.

53 pacientes (14.3%) presentaron un evento clínico reciente, definido como aquel que se presentó dentro de los 3 meses previos al periodo de estudio y con mayor frecuencia se relacionó con episodios de infección (9.7%), tal como se muestra en la gráfica 2.

Finalmente, se registraron 6 defunciones (1.6%) y 86 pacientes presentaron uno o más episodios de rechazo agudo (23.2%).





Comparación por periodo de tiempo post TR

Se dividió a la población de acuerdo al tiempo de evolución PTR, clasificando a los pacientes en 5 grupos: 6 meses PTR (24 pacientes), 1 año PTR (106 pacientes), 3 años PTR (53 pacientes), 5 años PTR (114 pacientes), 10 años PTR (74 pacientes). Como era de esperarse se encontró que a mayor tiempo PTR hubo mayor número de casos de cáncer (1.9%, 2.2% a 3 y 5 años, respectivamente), mayor deterioro de la función renal (FR), con TFGe de 70.57 ± 20.03 y 60.96 ± 20.56 mL/min/1.73m² por CKD-EPI, y 64.76 ± 18.17 y 56.23 ± 18.79 mL/min/1.73m² por MDRD a 1 y 10 años, respectivamente; los resultados anteriores muestran significancia estadística comparada con el resto de los grupos ($p < 0.05$). Además, los grupos de 5 y 10 años mostraron mayor albuminuria que los grupos de años anteriores, siendo 27.79 (11.10-105.93) y 40.12 (11.70-208.26) mg/día respectivamente, y como consecuencia de esto un mayor uso de IECA/ARA (16.2 y 14.0%, respectivamente) también con significancia estadística ($p < 0.001$), (Tabla 4).

Prevalencia de APTR

De los 371 pacientes, 67 presentaron APTR, que corresponde al 18.1% (Tabla 5). Del total de la muestra, se encontró una Hb promedio de 14.24 ± 2.10 gr/dL y como es esperado, la mayoría de los pacientes presentaron anemia antes del TR (84.9%) con Hb 10.39 ± 2.09 gr/dL. Se encontró una diferencia significativa entre las concentraciones de Hb pre y PTR ($p < 0.001$, diferencia = 3.8, 95% IC 4.12 – 3.56). De los 67 pacientes con APTR, sólo 19 (28.4%) tenían medición de ferrocinética en el periodo de



estudio ($p < 0.001$), y únicamente 3 receptores de TR (4.5%) estaban bajo tratamiento con EPO ($p < 0.05$).

Tabla 4. COMPARACIÓN ENTRE DIFERENTES PERIODOS DE TIEMPO					
Variable	6 meses (n=24)	1 año (n=106)	3 años (n=53)	5 años (n=114)	10 años (n=74)
Género masculino n(%)	11(3.0%)	63(17.0%)	33(8.9%)	70(18.9%)	42(11.3%)
Edad Receptor (años) ^a	40.50±10.22	35.50±12.56**	33.00±11.76**	39.00±13.11	45.00±11.55**
DM n(%)	4(1.1%)	18(4.9%)	5(1.3%)	17(4.6%)	13(3.5%)
HAS n(%)**	4(1.1%)	33(8.9%)	7(1.9%)	52(14.0%)	30(8.1%)
Neuropatía n(%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.3%)	2(0.5%)
Cardiopatía n(%)	0(0.0%)	3(0.8%)	1(0.3%)	5(1.3%)	4(1.1%)
Otras comorbilidades n(%)	1(0.2%)	3(0.8%)	8(2.2%)	14(3.8%)	11(2.9%)
Cáncer n(%)*	0(0.0%)	1(0.3%)	1(0.3%)	8(2.2%)	7(1.9%)
IECA/ARA n(%)**	3(0.8%)	32(8.6%)	23(6.2%)	60(16.2%)	52(14%)
Última Cr (mg/dL) ^{b*}	1.07±0.23	1.14±0.43	1.32±0.46	1.23±0.54	1.27±0.70
CKD-EPI (mL/min/1.73m ²) ^a	73.79±16.22	70.57±20.03*	64.34±23.85	66.08±20.81	60.96±20.56*
MDRD (mL/min/1.73m ²) ^a	66.40±14.04	64.76±18.17*	59.17±25.81	60.18±18.40	56.23±18.79*
AlbU (mg/día) ^{b**}	15.70(10.6-26.69)	10.95±(8.00-32.89)	18.17(8.40-45.60)	27.79(11.10-105.93)	40.12(11.70-208.26)
PTHi(pg/mL) ^b	71.00(54.60-166.50)	76.65(57.25-105.00)	45.00(41.00-88.00)	102.50(86-137)	85.00(50-121)
Hb previa (gr/dL) ^a	10.13±1.77	10.95±1.96*	10.44±2.32	10.23±2.06	9.89±2.09*
Hb actual (gr/dL) ^a	14.28±2.19	14.71±2.26*	14.27±2.14	13.93±1.92*	14.01±2.00
DVR	14(3.8%)	64(17.3%)	36(9.7%)	81(21.8%)	55(14.8%)
Edad Donador (años) ^a	38.56±12.09	34.91±10.95	36.50±11.21	37.53±11.92	33.56±11.38
Donador género femenino n(%)**	10(2.7%)	54(14.6%)	28(7.5%)	63(17.0%)	42(11.3%)
HLA n(%)	0	17(4.6%)	51(13.7%)	22(5.9%)	48(12.9%)
	1	6(1.6%)	44(11.9%)	28(7.5%)	57(15.4%)
	2	1(0.3%)	11(3.0%)	3(0.8%)	9(2.4%)
Primer trasplante n(%)	23(6.2%)	99(26.7%)	48(12.9%)	106(28.6%)	66(17.8%)
Inducción n(%)**	Ninguno	0(0.0%)	10(2.7%)	3(0.8%)	26(7.0%)
	Daclizumab	0(0.0%)	33(8.9%)	33(8.9%)	73(19.7%)
	Basiliximab	13(3.5%)	41(11.1%)	16(4.3%)	14(3.8%)
	Timoglobulina	11(3.0%)	21(5.7%)	1(0.3%)	1(0.3%)
Muerte n(%)	1(0.3%)	1(0.1%)	0(0.0%)	4(1.1%)	0(0.0%)
Evento de Rechazo n(%)**	0(0.0%)	18(4.9%)	14(3.8%)	37(10.0%)	17(4.6%)

^a Media ± DE

^b Mediana (rango intercuartil)

* $p < 0.05$

** $p < 0.001$

Comparando los diferentes grupos por tiempo PTR de la Tabla 4, encontramos que las concentraciones de Hb previa al TR fueron significativamente mayores en los pacientes trasplantados más recientemente: 10.95±1.96 gr/dL a 1 año PTR Vs. 9.89±2.09 gr/dL a 10 años PTR ($p < 0.05$). Finalmente, la Hb PTR al momento del estudio, fue mayor en la cohorte de 1 año (14.71±2.26 gr/dL) comparada con la de 5 años (13.93±1.92 gr/dL) con diferencia significativa ($p < 0.05$).

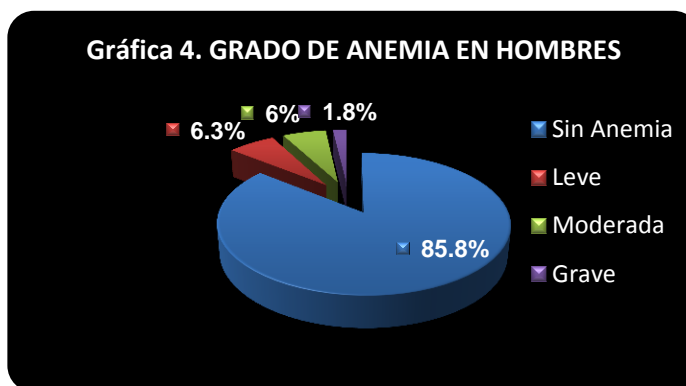
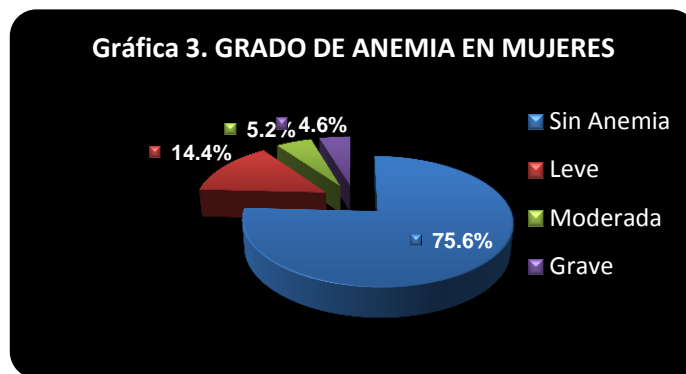


Las mujeres tuvieron mayor frecuencia de anemia con respecto a los hombres (53.7 y 46.3%, respectivamente), y esta diferencia fue significativa ($p < 0.02$). Además, se encontró diferencia significativa entre ambos géneros cuando se comparó la prevalencia de APTR de acuerdo a su gravedad (Gráficas 3 y 4).

Tabla 5. PREVALENCIA DE APTR			
Variable	Media \pm DE	Frecuencia (n=371)	%
Anemia preTR		315	84.9
Anemia actual		67	18.1
Hb previa (gr/dL) ^a	10.39 \pm 2.09		
Hb actual (gr/dL) ^a	14.24 \pm 2.10		
Ferritina(ng/mL) ^b	91.00 \pm 380.97		
IS% ^b	26.60 \pm 21.28		

^a Media \pm DE

^b Mediana (rango intercuartil)





Factores Asociados con APTR

Se compararon las diferentes variables dependientes en base a la presencia o no de APTR (Tabla 6), y los factores con asociación significativa

Tabla 6. FACTORES ASOCIADOS CON APTR			
	Con Anemia n=67(%)	Sin Anemia n=304(%)	P
Receptor género femenino	36(53.7)	116(38.2)	<i>p=0.019</i>
Edad del receptor ^a	39.18±13.86	40.23±12.50	<i>p=NS</i>
Peso (Kg) ^b	63.9(53.3-75.9)	67.5(59.0-78.3)	<i>p=NS</i>
DM	5(7.5)	52(17.1)	<i>p<0.05</i>
HAS	27(40.3)	99(32.6)	<i>p=NS</i>
Neumopatía	2(3.0)	1(0.3)	<i>p=0.08</i>
Cardiopatía	3(4.5)	10(3.3)	<i>p=NS</i>
Cáncer	6(9)	11(3.6)	<i>p=0.09</i>
IECA/ARA	37(55.2)	133(43.2)	<i>p=0.08</i>
Última Cr (mg/dL) ^b	1.53(1.09-2.09)	1.17(0.99-1.41)	<i>p<0.001</i>
CKD-EPI (mL/min/1.73m ²) ^a	51.93±23.95	69.82±18.85	<i>p<0.001</i>
MDRD (mL/min/1.73m ²) ^a	47.97±21.99	63.82±17.83	<i>p<0.001</i>
AlbU (mg/día) ^b	91.1(13.6-383.5)	17.2(8.9-40.9)	<i>p<0.001</i>
PTHi(pg/mL) ^b	103(86-137)	63(50.9-98.5)	<i>p=0.002</i>
Hb previa (gr/dL) ^a	9.98±2.02	10.48±2.09	<i>p=0.07</i>
Ferritina(ng/mL) ^b	94.8(45.6-334.6)	65.3(24.7-418.3)	<i>p=NS</i>
IS% ^b	26.7(15.6-43.6)	26.6(15.3-37.1)	<i>p=NS</i>
DVR	48(71.6)	202(66.4)	<i>p=NS</i>
Edad del donador (años) ^a	38.7±12.66	35.28±11.21	<i>p<0.05</i>
Donador género femenino	28(41.8)	169(55.6)	<i>p=0.09</i>
HLA	0	24(35.8)	142(46.7)
	1	42(62.7)	132(43.4)
	2	1(1.5)	30(9.9)
Primer trasplante	63(94)	279(91.8)	<i>p=NS</i>
Tipo de inducción	Ninguno	14(20.9)	89(29.3)
	Daclizumab	31(46.3)	112(36.8)
	Basiliximab	15(22.4)	75(24.7)
	Timoglobulina	7(10.4)	27(8.9)
Evento de rechazo	26(38.8)	60(19.7)	<i>p=0.004</i>
Evento clínico reciente	22(10.2)	31(32.8)	<i>p<0.001</i>

^a Media ± DE

^b Mediana (rango intercuartil)



para APTR, fueron: género femenino ($p=0.019$), mayor deterioro de la función renal ($p<0.001$), expresado tanto con la cifra absoluta de CrS, así como con la TFGe por las fórmulas CKD-EPI y MDRD, mayor grado de AlbU ($p<0.001$) y cifra mas elevada de PTHi ($p=0.002$). Finalmente, los pacientes con APTR tuvieron donadores de mayor edad ($p<0.05$), más episodios de rechazo agudo ($p=0.004$) y un mayor número de eventos clínicos en los 3 meses previos al estudio ($p<0.001$).

Relación de la APTR con el Tratamiento Inmunosupresor

Tacrolimus (FK) y mofetil micofenolato (MMF) fueron los inmunosupresores empleados con mas frecuencia y por tal motivo, fue posible agrupar a la muestra de la siguiente manera: en primer lugar, tenemos a aquellos cuyo esquema no incluyera un inhibidor de calcineurina (ICN), un grupo donde se incluyera ciclosporina (CsA) y finalmente un grupo donde se incluyera FK. Como se muestra en la Tabla 7 y en la Gráfica 5, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Se hizo una segunda agrupación, clasificando a los pacientes en aquellos cuyo esquema inmunosupresor no incluyera algún fármaco antimetabolito, un subgrupo que incluyera azatioprina (AZA), otro con MMF, otro con rapamicina (RAPA) o finalmente con una doble combinación (AZA + RAPA o MMF + RAPA). Igualmente no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 8 y Gráfica 6).



Tabla 7. ANEMIA POR INHIBIDORES DE CALCINEURINA

	Con Anemia n=67(%)	Sin Anemia n=304(%)	<i>p</i>
Sin inhibidor de calcineurina	8(11.9)	49(16.1)	<i>p</i> =NS
Ciclosporina	17(25.4)	56(18.4)	
Tacrolimus	42(62.7)	199(65.5)	

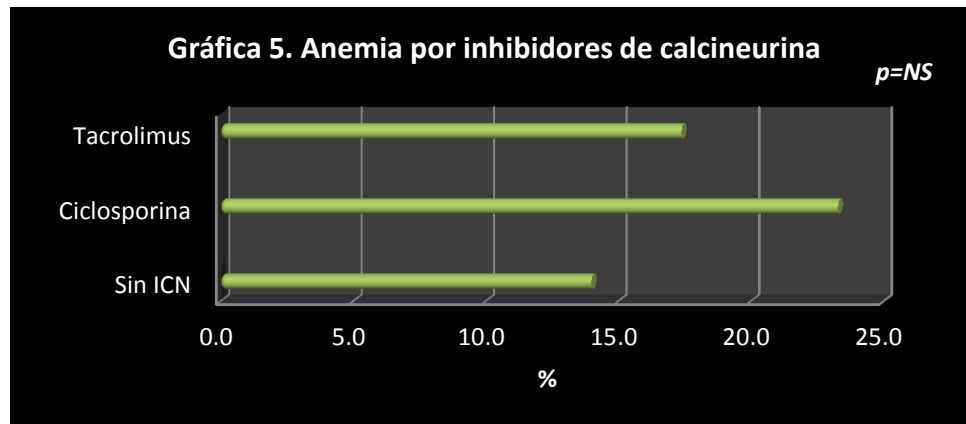
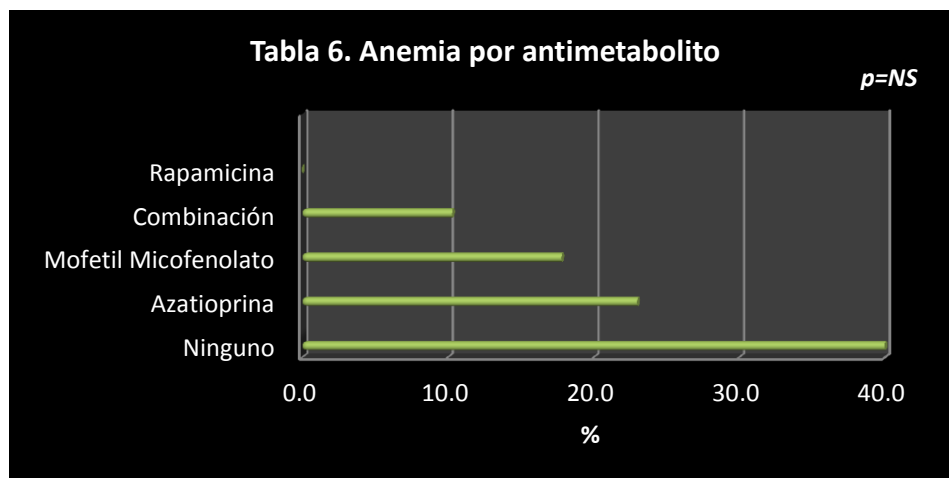


Tabla 8. ANEMIA POR ANTIMETABOLITOS

	Con Anemia n(%)	Sin Anemia n(%)	<i>p</i>
Ninguno	2(3.0)	3(1.0)	<i>p</i> =NS
Azatioprina	17(25.4)	57(18.8)	
Mofetil Micofenolato	44(65.7)	203(66.8)	
Rapamicina	0(0.0)	2(2.0)	
Combinación*	4(6.0)	35(11.5)	

*MMF + Rapamicina o AZA + Rapamicina





Correlación de la APTR

Con los datos obtenidos, se buscó la correlación de los niveles actuales Hb con diferentes variables (Figura 3, A-L). La Hb no correlacionó con la edad del receptor, sin embargo, si encontramos una correlación positiva y significativa con el peso del receptor (B. $r = 0.245$; $p < 0.001$), la Hb

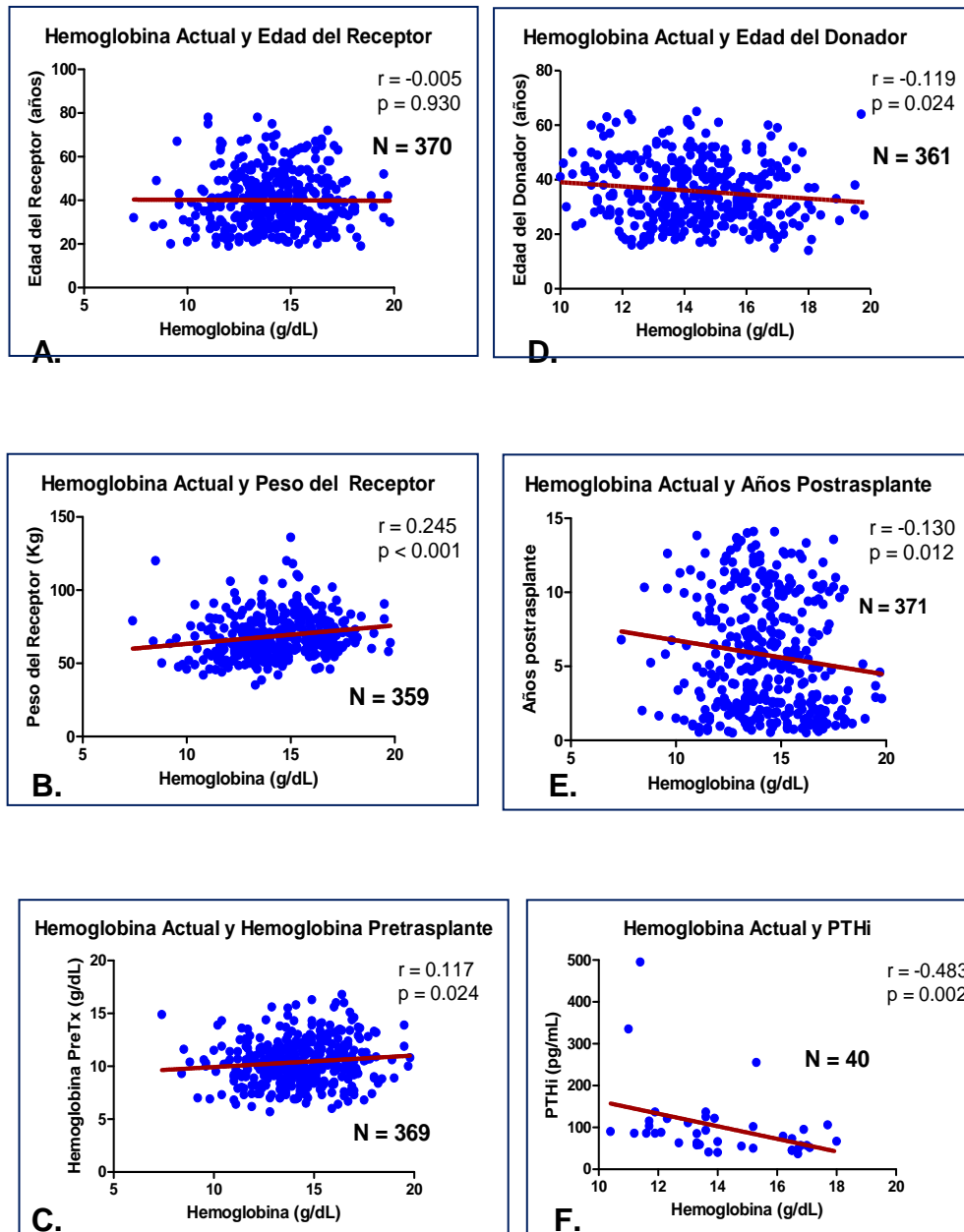


Figura 3. Correlación de la Hemoglobina Actual y los diferentes Factores de riesgo de APTR.



pretrasplante (C. $r = 0.117$; $p = 0.024$) y como era de esperarse con la TFGe por CKD-EPI (I. $r = 0.365$; $p < 0.001$) y MDRD (L. $r = 0.348$; $p < 0.001$).

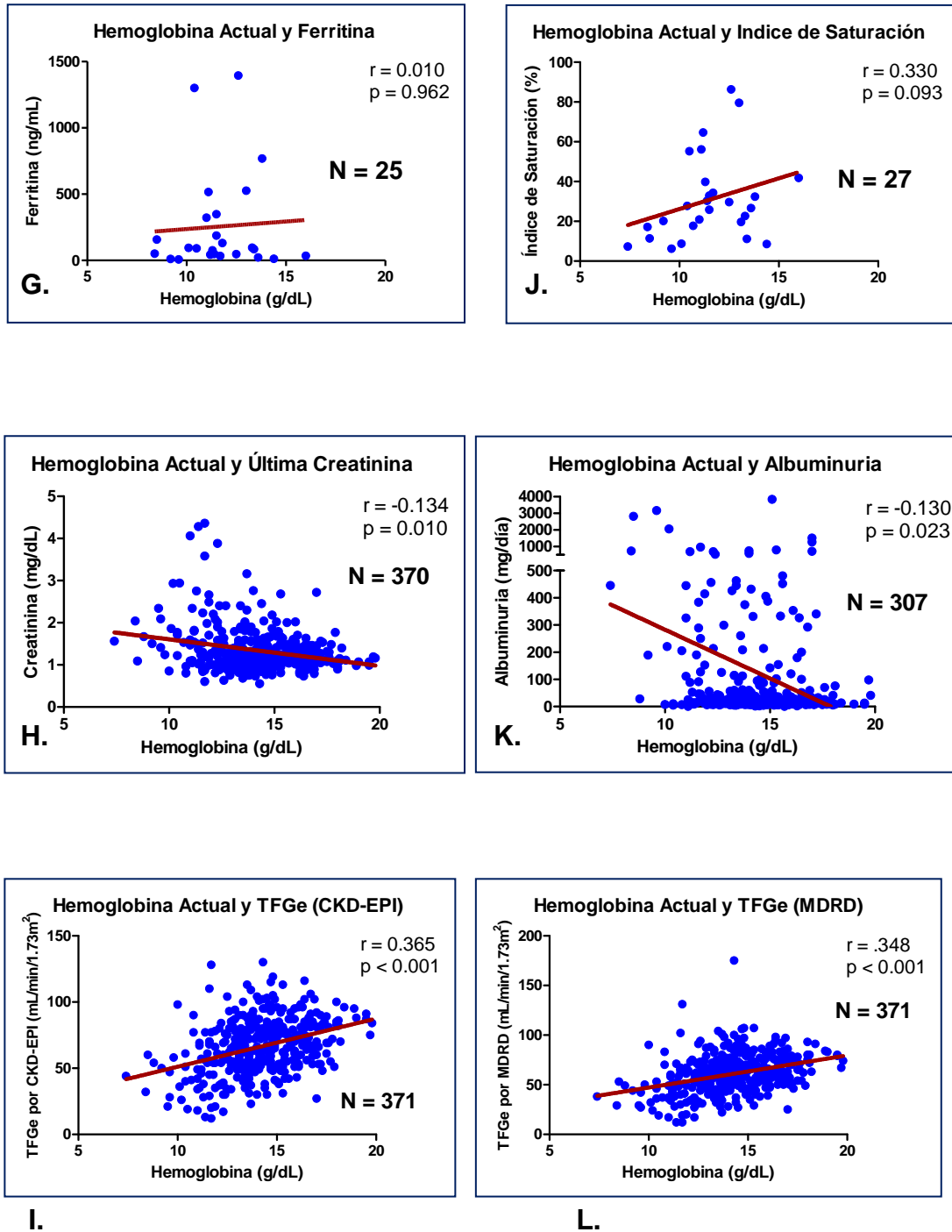


Figura 3. Correlación de la Hemoglobina Actual y los diferentes Factores de riesgo de APTR.



Por otro lado, se obtuvo una correlación negativa y significativa con la edad del donador (D. $r = -0.119$; $p = 0.024$), los años PTR (E. $r = -0.130$; $p = 0.012$), la PTHi (F. $r = -0.483$; $p = 0.002$), la última creatinina (H. $r = -0.134$; $p = 0.010$) y la albuminuria (K. $r = -0.130$; $p = 0.023$).

Análisis Multivariado

En el análisis univariado se encontraron múltiples factores con asociación significativa a la APTR, por tal motivo se construyó un modelo multivariado en el que se incluyeron las variables con significancia estadística, aquellas con tendencias, y finalmente, las que tuvieran relevancia clínica (Tabla 9). El modelo de regresión logística se ajustó para edad y género del receptor y donador, TFGe, anemia pre TR, empleo de IECA/ARA y el peso del receptor. Como factores de riesgo independientes se detectó al receptor de género femenino (Razón de momios [RM]: 2.7; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.37-5.30; $p=0.004$) y el empleo de IECA/ARA (RM: 1.97; IC 95%: 1.01-3.87; $p=0.049$). Como factores protectores obtuvimos a la TFGe con CKD-EPI (RM: 0.62; IC 95%: 0.52-0.75; $p<0.001$) y el tener a un donador de género femenino (RM: 0.4; IC 95%: 0.20-0.77; $p=0.007$).

Tabla 9. MODELO MULTIVARIADO			
	RM	IC 95%	p
Receptor Femenino	2.7	1.37-5.30	0.004
IECA/ARA	1.97	1.01-3.87	0.049
CKD-EPI (por cada/10 mL/min/1.73m ²)	0.62	0.52-0.75	<0.001
Donador Femenino	0.4	0.20-0.77	0.007



IX. DISCUSIÓN

El objetivo primario del estudio fue documentar la prevalencia de APTR en una muestra representativa de pacientes trasplantados mexicanos, así mismo los factores de riesgo asociados. Así mismo, también se presentó la oportunidad de reunir información adicional como las comorbilidades, eventos clínicos, tratamiento médico, etc. y establecer la relación de éstos con la APTR

La población estudiada comprendió 371 pacientes, lo cual es una población de pacientes con TR significativamente mayor que muchos de los estudios publicados previamente, donde el de menor número de pacientes es el de Saito *et al*⁽⁹⁾ con 60 pacientes, sin embargo, existen estudios en poblaciones sumamente grandes, siendo el mayor el de Vanrenterghem *et al*⁽⁸⁾, con 4263 pacientes.

En cuanto a los datos demográficos mencionaremos que la edad de los receptores fue discretamente menor que a los estudios publicados previamente, lo cual habla de una población más joven en el protocolo de trasplante renal de nuestro centro, así mismo la prevalencia de DM fue menor (15.4%) a lo reportado a otros estudios como en el de Jones *et al*⁽²³⁾ que fue hasta del 44.4%. En más de la mitad de los casos la etiología de la enfermedad renal se desconoció, en una proporción muy similar encontramos a la nefropatía diabética con las glomerulopatías primarias



puesto que somos un centro de referencia nacional para este tipo de enfermedades.

Las infecciones fueron el evento clínico reciente de mayor prevalencia, como fue descrito anteriormente por Vanrenterghem *et al* (13.1–25.0%)⁽⁸⁾, aunque en menor frecuencia que en este último estudio, probablemente por el estrecho seguimiento y apego a las profilaxis establecidas en nuestro protocolo.

La prevalencia general de APTR en el presente trabajo fue de 18.1%, una cifra mucho menor a lo informado en todos los estudios previos que emplearon la definición de la OMS/AST^(8,12,15-24). Lo que puede explicar tal hallazgo es que la población estudiada radica en zonas de mayor altitud sobre el nivel del mar, tal es el caso de la ciudad de México con una altitud aproximada de 2240 metros (m) sobre el nivel del mar. La altitud tiene un impacto directo en el número, masa y volumen de los glóbulos rojos⁽⁶⁵⁾. Generalmente, la concentración de Hb se espera que incremente alrededor de 0.6 g/dL en mujeres y 0.9 g/dL en hombres por cada 1000 m sobre el nivel del mar⁽⁶⁶⁾. Este incremento en parte puede ser explicado por aumento en la producción de EPO⁽⁶⁷⁾. Lo anterior nos hace proponer que podría ser necesario revalorar los cortes de anemia en nuestra población, ajustarla a la altitud y tomar con cautela la definición de la OMS/AST.



La mayoría de los pacientes tenían anemia antes del TR (84.9%), pero las cifras de Hb previa al TR fueron menores en la cohorte de los pacientes de 10 años en comparación con la cohorte de 1 año, lo cual sugiere un mejor tratamiento de anemia con hierro y AEE en los pacientes con TSR en los últimos años.

Del total de pacientes con APTR sólo al 28.4% se realizó medición de ferrocínica en el periodo de estudio algo discretamente menor a lo reportado por Mix *et al*⁽⁶⁸⁾, que demostró que los pacientes con Hto < 33%, sólo el 36% tenía estudios de hierro completos. Lo anterior nos dice que los pacientes con APTR a menudo no son evaluados de manera completa (BH, hierro sérico, ferritina, IS%, capacidad de fijación, Vit B12, Folatos, etc.) lo cual es importante tener en consideración para optimizar su control.

En este grupo de pacientes, los AEE se emplearon en únicamente 4.5% de los pacientes, una cifra muy similar a lo documentado en el TRESAM (5.2%), discretamente menor a lo reportado por Kolonko *et al* (7.9%)⁽¹⁹⁾, Ott *et al* (13.5%)⁽¹⁸⁾, pero muy por debajo de lo reportado en otros estudios, como el de Petrone *et al*⁽²¹⁾, quien documentó el uso de AEE en un 30% de su población estudiada y Mix *et al*⁽⁶⁸⁾ en el 40%, entre otros. El poco uso de los AEE en los receptores de TR se puede deber por un lado, a que aún no hay evidencia sólida y suficiente que justifique su empleo, por otro lado, a que existe cierto temor por la asociación que se ha encontrado como factor angiogénico y predisposición a cáncer, y más aún en una población



inmunosuprimida, aunque también no existen estudios que lo sustenten apropiadamente.

Varios factores han sido asociados con la presencia de APTR. Como hemos mencionado previamente, un TR exitoso no sólo restaura las funciones excretoras del riñón, sino también las endógenas (síntesis de EPO), sin embargo, en algunos receptores de TR la recuperación de estas funciones es subóptima. En base a lo anterior, los resultados de nuestro estudio muestran una correlación positiva con la concentración de Hb actual y la TFGe por CKD-EPI y MDRD, y como era de esperarse, a mayor deterioro de la FR, mayor prevalencia de anemia, lo cual también fue evidente al comparar nuestros diversos grupos de estudio divididos por tiempo PTR, donde las concentraciones de Hb PTR fueron mayores en la cohorte de 1 año (14.71 ± 2.26 gr/dL) comparada con la de 5 años (13.93 ± 1.92 gr/dL).

Tacrolimus y mofetil micofenolato fueron los inmunosupresores empleados mas frecuentemente, y en contraste con otros estudios^(8,11,15,21,69), no encontramos diferencias significativas en relación al tipo de tratamiento inmunosupresor con respecto a APTR. Por un lado, es posible que el tamaño de la muestra no sea suficiente y por otro, el análisis no se realizó de manera aislada por cada fármaco, en su defecto se realizaron dos grupos en base a si contenían o no algún inhibidor de calcineurina o antimetabolito.



Si bien se encontraron múltiples factores con asociación significativa para APTR, en el análisis multivariado ajustado para diversas variables se demostró lo siguiente: las mujeres tuvieron mayor prevalencia de anemia con respecto a los hombres con diferencia significativa, lo cual pudiera estar asociado a mayores pérdidas sanguíneas secundarias al periodo menstrual, por lo que el ser receptor de género femenino confiere mayor riesgo para desarrollar APTR, como fue descrito anteriormente por Einollahi *et al*⁽²⁰⁾ y Shah *et al*⁽¹⁶⁾. De la misma forma en que ya ha sido descrito previamente^(8,11,16), encontramos como factor de riesgo el consumo de IECA/ARA, si bien su indicación no solo es como fármacos antihipertensivos, sino también como antiproteinúricos y específicamente en pacientes con TR, se emplean para el tratamiento de la eritrocitosis PTR. Como era de esperarse, vimos que por cada aumento de 10 mL/min/1.73m² de TFG estimada por CKD-EPI existe un 61% de protección a desarrollar APTR, pero interesantemente nos encontramos que aquellos receptores de TR al contar con un donador de género femenino tienen 1.5 veces menor riesgo de presentar APTR que aquellos receptores que cuentan con un donador de género masculino, lo cual consideramos que pudiera deberse a un menor grado de fibrosis en el injerto renal, previo al trasplante, lo cual especulamos que pudiera estar en relación a algún efecto hormonal demostrado en ciertos estudios experimentales en animales e incluso en mujeres postmenopáusicas⁽⁷⁰⁾.



Finalmente, como limitantes del estudio podemos mencionar que se trata de una cohorte retrospectiva, además de reunir pacientes de un solo centro, lo cual no es una muestra significativa de la población mexicana trasplantada que vive a diferentes altitudes.



X. CONCLUSIONES

La prevalencia de APTR en nuestro estudio (18.1%) fue menor que en el resto de los estudios publicados, probablemente en relación a la altura promedio en que vive la población estudiada. Los factores de riesgo independientes para APTR fueron el género femenino para el receptor, probablemente secundario a las pérdidas en el periodo menstrual; el uso de IECA/ARA también se asoció a mayor riesgo como se ha descrito anteriormente. Interesantemente, se encontró como factor protector el tener un donador con género femenino lo cual pudiera estar asociado a un menor grado de fibrosis en el injerto.



XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):54-58.
2. Winkelmayer WC, Chandraker A. Posttransplantation Anemia: Management and Rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:49-55.
3. López-Oliva MO, Del Castillo-Caba D, Fernández-Fresnedo G. Guías S.E.N. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2009;29(1):25-30.
4. Galutira PJ, Del Rio M. Understanding renal posttransplantation anemia in the pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1079-1085.
5. Yabu JM, Winkelmayer WC. Posttransplantation Anemia: Mechanisms and Management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1794-1801.
6. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1-86.
7. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471-530
8. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais-Sarmiento AL, Vincenti F. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey (TRESAM). *Am J Transplant* 2003;3:835-845.



9. Saito S, Fujiwara T, Sakagami K, Matsuno T, Tanaka N. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:3025-3026.
10. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sánchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients, An under-recognized problema?. *Am j Transplant* 2002;2:429-435.
11. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoepidemiology of Anemia in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347-1352.
12. Turkowski-Duhem A, Kamar N, Cointault O, Lavayssiere L, Ribes D, Esposito L, Fillola G, Durand D, Rostaing L. Predictive Factors of Anemia within the First Year Post Renal Transplant. *Transplantation* 2005;80:903-909.
13. Winkelmayer WC, Chandraker A, Brookhart MA, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3559-3566
14. Imoagene-Oyedeji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation Anemia at 12 Months in Kidney Recipients Treated with Mycophenolate Mofetil: Risk Factors and Implications for Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240-3247.
15. Al-Khoury S, Shah N, Afzali B, Covic A, Taylor J, Goldsmith D. Post-transplantation anaemia in adult and paediatric renal allograft recipients- Guy's Hospital experience. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1974-1980.
16. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A, Marsh J, Macdougall IC, Goldsmith DJA. Posttransplantation Anemia in Adult Renal Allograft



- Recipients: Prevalence and Predictors. *Transplantation* 2006;81(8):1112-1118.
17. Sezer S, Ozdemir FN, Tural E, Bilgic A, Haberal M. Prevalence and Etiology of Anemia in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 2006;38:537-540.
18. Ott U, Busch M, Steiner T, Wolf G. Anemia After Renal Transplantation: An Underestimated Problem. *Transplantation Proceedings* 2008;40:3481-3484.
19. Kolonko A, Pinocy-Mandok J, Kocierz M, Kujawa-Szewieczek A, Chudek J, Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M, Wiecek A. Anemia and Erythrocytosis After Kidney Transplantation: A 5-Year Graft Function and Survival Analysis. *Transplantation Proceedings* 2009;41:3046-3051.
20. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Rostami Z, Kalantar E, Afshar R, Beiraghdar F. Anemia After Kidney Transplantation in Adult Recipients: Prevalence and Risk Factors. *Transplantation Proceedings* 2011;43:578-580.
21. Petrone H, Arriola M, Re L, Taylor F, Bruzzzone M, Chiurchu C, Schiavelli R. National Survey of Anemia Prevalence After Kidney Transplantation in Argentina. *Transplantation Proceedings* 2010;42:288-290.
22. Poesen R, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Monbaliu D, Evenepoel P. Prevalence and determinants of anemia in the immediate postkidney transplant period. *Transplant International* 2011.
23. Jones H, Talwar M, Nogueira JM, Ugarte R, Cangro C, Rasheed H, Klassen DK, Weir MR, Haririan A. Anemia After Kidney Transplantation;



- Its Prevalence, Risk Factors, and Independent Association With Graft and Patient Survival: A Time-Varying Analysis. *Transplantation* 2012;93:923-928.
24. Elsayed H, Sany D, Eldin EN, El-Shahawy Y, Shawki S, Aziz A. Prevalence and Association of Post-Renal Transplant Anemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(3):461-466.
25. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, Kausz AT. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426-1433.
26. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 1987;32:526-536.
27. Soh S, Kumano K, Utsunomiya T, Mashimo S, Endo T. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:2154-2156.
28. Brown J, Lappin T, Elfer G, Taylor T, Bridges J, McGeown M. The initiation of erythropoiesis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1076-1079.
29. Kessler M. Erythropoietin and erythropoiesis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:114-116.
30. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DB. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 1989;321:151-157.
31. Kausman J, Powell H, Jones C. Anemia in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2004;19:526-530.



32. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:262-269.
33. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, Furrer A, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:794-797.
34. Wish J. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:S4-S8.
35. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783.
36. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037.
37. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, Stremmel W. Pro-hepcidin: Expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004;53:735-743.
38. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Heparin, Iron Status, and Renal Function in Chronic Renal Failure, Kidney Transplantation, and Hemodialysis. *American Journal of Hematology* 2006;81:832-837.
39. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. A Possible Role of Heparin in the Pathogenesis of Anemia Among Kidney Allograft Recipients. *Transplantation Proceedings* 2009;41:3056-3059.



40. Al-Uzri A, Yorgin PD, Kling PJ. Anemia in children after transplantation: Etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr Transplant* 2003;7:253-64.
41. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS, Leduc R, Guan W, Matas AJ, Lamba V, Mannon RB, Julian BA, Israni A. Genetic determinants of mycophenolate-related anemia and leukopenia after transplantation. *Transplantation* 2011;91:309-316.
42. Fishbane S, Cohen DJ, Coyne DW, Djamali A, Singh AK, Wish JB. Posttransplant anemia: The role of sirolimus. *Kidney Int* 2009;76:376-382.
43. Kim MJ, Mayr M, Pechula M, Steiger J, Dickenmann M. Marked erythrocyte microcytosis under primary immunosuppression with sirolimus. *Transpl Int* 2006;19:12-18.
44. Maiorano A, Stallone G, Schena A, Infante B, Pontrelli P, Paolo-Schena F, Grandaliano G. Sirolimus Interferes with Iron Homeostasis in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2006;82: 908-912.
45. Neild G et al. Parvovirus infection after renal transplant. *Lancet* 1986;2:1226-1227.
46. Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR. Parvovirus B19 infection after transplantation: A review of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2006;43:40-48.
47. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. *Nature Clinical practice nephrology* 2007;3(10):540-50.
48. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:47-56.



49. Chua MS, Barry C, Chen X, Salvatierra O, Sarwal MM. Molecular profiling of anemia in acute renal allograft rejection using DNA microarrays. *Am J Transplant* 2003;3:17-22.
50. Ainsworth CD, Crowther MA, Treleaven D, Evanovitch D, Webert KE, Blajchman MA. Severe hemolytic anemia postrenal transplantation produced by donor anti-D passenger lymphocytes: Case report and literature review. *Transfus Med Rev* 2009;23:155-159.
51. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyia A, Beko G, Rosivalle L, Remporf A, Novaka M, Mucsi I. Anemia Is Associated with Mortality in Kidney-Transplanted Patients-A Prospective Cohort Study. *American Journal of Transplantation* 2007;7:818-824.
52. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L. Impact of Anemia after Renal Transplantation on Patient and Graft Survival and on Rate of Acute Rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1168-1174.
53. Kainz A, Wilflingseder J, Fugger R, Kramar R, Oberbauer R. Hemoglobin variability after renal transplantation is associated with mortality. *Transplant International* 2012;25:323-327.
54. Winkelmayr WC, Chandraker A, Brookhart M, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3559-3566.
55. Kamar N, Rostaing L, Ignace S, Villar E. Impact of post-transplant anemia on patient and graft survival rates after kidney transplantation: a metaanalysis. *Clin Transplant* 2012;26:461-469.



56. Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, De Roose J, Lameire N. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: A randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1815-1821.
57. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lameire N. Treatment of Anemia Immediately After Renal Transplantation. *Transplantation* 2005;79:367-368.
58. Heinze G, Kainz A, Horl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: Cohort study. *BMJ* 2009;339:b4018.
59. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguiere E, Toupance O, Glowacki F, Moulin B, Lebranchu Y, Touchard G, Jauregui M, Pallet N, Le Meur Y, Rostaing L, Martinez F. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:360-368.
60. Mehrotra A. ESAs in Transplant Anemia: One Size Does Not "Fit All". *J Am Soc Nephrol* 2012;23:192-193.
61. Huang E, Bunnapradist S. Does anemia correction delay kidney allograft dysfunction?. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:196-198.
62. Abbud-Filho M, Adams P, Alberu J, Cardella C, Chapman J, Cochat P, Cosio F, Danovitch G, Davis C, Gaston R, Humar A, Hunsicker L, Josephson M, Kasiske B, Kirste G, Leichtman A, Munn S, Obrador G, Tibell A, Wadstrom J, Zeier M, Delmonico F. A report of the Lisbon



- Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007;83:S1-S22.
63. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(3):S1-S155.
64. US Department of Health and Human Services. FDA modifies dosing recommendations for erythropoiesis-stimulating agents. U.S. Food and Drug Administration [online] 2011.
65. Pugh LG. Muscular exercise on Mount Everest. *J Physiol* 1958;141:233-261.
66. Beall CM, Goldstein MC. Hemoglobin concentration of pastoral nomads permanently resident at 4,850-5,450 meters in Tibet. *Am J Phys Anthropol* 1987;73:433-438.
67. Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, et al. Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. *Am J Physiol* 1994;266:R756-R764.
68. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, Kausz AT. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426-1433.
69. Ourahma S, Mercadal L, Tezenas du Montcel S, Assogba D, Bitker MO, Mallet A, Barrou B. Anemia in the Period Immediately Following Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2007;39:1446-1450.
70. Melamed ML, Blackwell T, Neugarten J, Arnsten JH, Ensrud KE, Ishani A, Cummings SR, Silbiger SR. Raloxifene, a selective estrogen receptor



modulator, is renoprotective: a post-hoc analysis. *Kidney Int.*
2011;79(2):241-9.