

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE
OCCIDENTE
IMSS**



**TESIS DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA
PEDIÁTRICA**

TÍTULO

**PREVALENCIA DE ANEMIA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES
ATENDIDOS EN LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA EN CENTRO MÉDICO
NACIONAL DE OCCIDENTE**

PRESENTA

ANA JEZABEL MARTINEZ MARTINEZ

Residente de segundo año de Nefrología Pediátrica

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Santa Ramírez Godínez

**Nefrólogo Peditra adscrito a la Unidad de Nefrología Pediátrica de la UMAE
Hospital de Pediatría CMNO.**

Guadalajara Jalisco, Febrero del 2014



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.

INDICE		
I	INDICE GENERAL	2
II	INDICE DE ABREVIATURAS	3
III	INDICE DE CUADROS	4
IV	INDICE DE FIGURAS	4
V	INDICE DE GRAFICAS	4
1	Titulo	5
2	Investigadores	5
3	Sede	5
4	Antecedentes	6
5	Marco de referencia	15
6	Planteamiento del problema	19
	a. Pregunta de investigación	20
7	Justificación	21
8	Objetivos	22
	8.1 Objetivo general	22
	8.2 Objetivos específicos	22
9	Hipótesis	22
10	Diseño de estudio	22
11	Material y métodos	23
	11.1 Universo de estudio	23
	11.2 Tamaño de muestra	23
	11.3 Criterios de selección	23
	11.4 Definición de variables	25
	11.5 Operacionalización de variables	26
	11.6 Descripción de procedimientos	28
	11.7 Calendarios	29
	11.8 Recursos	30
	11.9.1 Recursos humanos	30
	11.9.2 Recursos materiales	30
	11.9.3 Recursos financieros	31
12	Validación de datos	32
13	Consideraciones éticas	33
14	Resultados	34
15	Discusión	49
16	Conclusiones	52
17	Referencias bibliográficas	53
18	Anexos	56
	1 Hoja de captura de datos	56
	2 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management in Chronic Kidney Disease	57
	3 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease	57

INDICE DE ABREVIATURAS

ERC	Enfermedad renal crónica
VFG	Velocidad de filtrado glomerular
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
CENATRA	Centro Nacional de Trasplantes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
APT	Anemia postrasplante
OMS	Organización mundial de la salud
EPO	Eritropoyetina
Hb	Hemoglobina
Htc	Hematocrito
AZA	Azatioprina
MMF	Acido micofenólico
ICN	Inhibidor de calcineurina
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
TMP-SMX	Trimetoprim Sulfametoxazol
CKD	Chronic Kidney Disease
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
UI	Unidades internacionales
Kg	Kilogramos
Mg	miligramos
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
CMNO	Centro Médico Nacional de Occidente

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1	KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management in Chronic Kidney Disease
Cuadro 2	KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease
Cuadro 3	Formula de Schwartz

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Características demográficas del receptor
Tabla 2	Características de la función renal actual en receptores de trasplante renal
Tabla 3	Relación de características demográficas con anemia y anemia severa
Tabla 4	Características del trasplante en pacientes con anemia y anemia severa
Tabla 5	Relación de medicamentos utilizados en pacientes trasplantados con anemia y anemia severa
Tabla 6	Variables cuantitativas relacionadas con anemia y anemia severa

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Correlación de creatinina y el tiempo de evolución del trasplante renal
Figura 2	Correlación entre hemoglobina y el tiempo de evolución de trasplante
Figura 3	Correlación entre hemoglobina y creatinina
Figura 4	Correlación entre hemoglobina y depuración de creatinina

INDICE DE GRAFICAS

Gráfica 1	Grupos de edad en pacientes trasplantados
Gráfica 2	Grupo sanguíneo de receptores de trasplante renal
Gráfica 3	Índice de masa corporal en pacientes trasplantados
Gráfica 4	Etiología de la enfermedad renal crónica
Gráfica 5	Grupos etarios de donadores renales
Gráfica 6	Compatibilidad HLA entre los receptores y donadores renales
Gráfica 7	Esquemas de inmunosupresión en trasplante renal
Gráfica 8	Causas de disfunción de injerto renal
Gráfica 9	Estadificación de ERC en pacientes trasplantados renales
Gráfica 10	Prevalencia de anemia en pacientes pediátricos trasplantados renales

TITULO

Prevalencia de anemia en pacientes trasplantados renales atendidos en la
UMAE Hospital de Pediatría en Centro Médico Nacional de Occidente

INVESTIGADORES

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Santa Ramírez Godínez

Nefrólogo Pediatra adscrito a la Unidad de Nefrología Pediátrica de la UMAE
Hospital de Pediatría CMNO.

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dr. Gustavo Pérez Cortes

Nefrólogo Pediatra Jubilado de la Unidad de Nefrología Pediátrica de la UMAE
Hospital de Pediatría CMNO.

Adscrito a la Unidad de Nefrología del Hospital Civil "Juan I. Menchaca".

ASESOR METODOLOGICO

Dr. Juan Carlos Barrera De León.

Doctorado en Ciencias Medicas.

Director de Educación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Ana Jezabel Martínez Martínez

Médico Residente de la subespecialidad médica en Nefrología Pediátrica de la
UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

SEDE

Servicio de Nefrología de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

ANTECEDENTES / MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida como la anormalidad renal estructural o funcional presente por más de 3 meses, con consecuentes implicaciones para la salud. Dentro de los criterios de daño renal se encuentran: albuminuria mayor o igual a 30 mg en 24 horas, sedimento urinario alterado, anormalidades electrolíticas o tubulares, anormalidades detectadas por histología, anormalidades detectadas por imagen, historia de trasplante renal; en cuanto a deterioro de la función se refiere a una velocidad de filtración glomerular (VFG) < a 60 ml/min/1.73 m². (1)

Las categorías de la enfermedad renal crónica son las siguientes:

Categoría de VFG	VFG (ml/min/1.73m²)	Condición
I	≥ 90	Normal o alta
II	60-89	Leve disminución
III a	45-59	Disminución leve a moderada
III b	30-44	Disminución moderada a severa
IV	15-29	Disminución severa
V	<15	Falla renal

Cuadro 1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management in Chronic Kidney Disease

A diferencia de los adultos en donde las etiologías primarias de la ERC son la diabetes y la hipertensión, en los pacientes pediátricos, el mayor porcentaje de casos son de origen congénito, como la uropatía obstructiva en 21.1%, displasia renal (17.5%), nefropatía por reflujo (8.4%), y el síndrome Prune Belly (2.8%), esto reportado por NAPRTCS en el 2007, existiendo importantes diferencias geográficas, ya que en Italia se reporta a la hipoplasia renal como principal causa (58%), en contraste con Japón en donde las glomerulonefritis en 34% de los casos ocasionan la ERC, siendo las principales la esclerosis

focal y segmentaria y la nefropatía por IgA. En países en donde la consanguinidad es frecuente toman relevancia las nefropatías hereditarias, como la enfermedad poliquística, síndrome de Alport, cistinosis, etc. (2). Lamentablemente en nuestro país no se cuenta con una estadística exacta sobre la etiología de la ERC ya que un gran porcentaje de los pacientes llega en estado urémico y con tamaño renal disminuido que hace imposible la toma de biopsia; al no tener este recurso se excluyen un importante número de patologías que pudieran ocasionar la ERC.

Los datos epidemiológicos más completos sobre la ERC se reportan por el grupo Italkid, con una incidencia de 12.1 casos por millón y una prevalencia de 74.7 casos por millón. En Chile y Suecia se reportan incidencias de 5.7 a 7.7 casos por millón de habitantes para niños con FG <30 ml/min/1.73 m². En Norteamérica en el registro NAPRTCS, dentro del que se encuentra información de México, se reportan más de 6000 niños con enfermedad renal crónica (2). En Jalisco, el Instituto Nacional de Estadística y geografía (INEGI) reporta en el 2011, a la enfermedad renal, como ocupante del 11 lugar de las causas de defunción, con un total de 934 pacientes finados bajo esta situación.

La enfermedad renal, puede ser un desorden devastador con muchas consecuencias a largo plazo. Dentro de las manifestaciones clínicas que presenta pueden afectarse múltiples sistemas tales como cardiovascular, endocrinológico, hematológico, gastrointestinal, sistema nervioso central, entre otros. Estas alteraciones se pueden presentar durante el desarrollo haciendo vulnerable al paciente a secuelas permanentes. El reconocimiento temprano de dicha alteraciones, así como la intervención oportuna, son de vital importancia no sólo para evitar la progresión de la enfermedad renal, sino también para disminuir la morbilidad y la mortalidad.

Hasta el momento, el trasplante renal es considerado el tratamiento de elección para los pacientes con ERC. Hasta julio de 2010 se han registrado por NAPRTCS un total de 10632 trasplantes, de los cuales el 59% fueron realizados en hombres y 40.8% en mujeres, dentro de las principales causas que originaron la falla renal se encuentra: aplasia, hipoplasia y displasia renal,

uropatía obstructiva, esclerosis focal y segmentaria y etiologías desconocidas. (3)

En nuestro país, de información obtenida de Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) en el periodo del 2008 al 2012 se realizaron 11,658 trasplantes renales para pacientes adultos y niños, donde se incluyen donaciones de vivos como fallecidos.

La actual clasificación KDOQI de enfermedad renal crónica incluye a los pacientes receptores de trasplante renal, ya que se ha visto una velocidad de descenso de filtrado glomerular de 1.66 ± 6.51 ml/min/1.73 m² por año, que lo posiciona en evidente riesgo de desarrollo de anemia y otras complicaciones propias de la ERC. (4)

Recientemente se realizó un estudio sobre la prevalencia y complicaciones de ERC en pacientes pediátricos trasplantados renales en donde se reportó que el 66% se encontraban en estadio III de ERC, observando una alta incidencia de complicaciones como albuminuria en 60%, acidosis 30%, hiperparatiroidismo 20%, hipertensión 53% y anemia en 50% de los pacientes, esto con evolución de un año de trasplante. (5)

Un injerto renal exitoso corregirá no sólo las funciones de excreción del riñón, sino también las funciones endocrinas; las cuales se pueden ver modificadas por la presencia de agentes inmunosupresores y otros medicamentos relacionados con el trasplante, el estado inflamatorio alterado y la historia de terapia de sustitución renal, haciendo al paciente trasplantado más susceptible para el desarrollo de anemia. (6)

Las implicaciones clínicas de la anemia postrasplante (APT) se relacionan con su probable nexa con la enfermedad cardiovascular, siendo esta la principal causa de muerte postrasplante tanto en el periodo inmediato como a largo plazo. La anemia favorece el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y falla cardíaca congestiva, la cual contribuiría a mayor mortalidad como consecuencia de eventos cardiovasculares. Esto explicaría las comunicaciones

que señalan a la anemia como un predictor significativo de mortalidad como así también de falla a largo plazo del órgano implantado. (7)

El riesgo de desarrollar anemia aparece en los primeros meses postrasplante y posteriormente a largo plazo, por lo que es importante distinguir entre anemia temprana o tardía ya que nos permite identificar una etiología. La anemia postrasplante temprana se refiere a aquella que aparece relativamente rápido, antes de los 6 meses de evolución de trasplante, e incluye factores desencadenantes tales como pérdidas sanguíneas relacionadas con la cirugía, retraso en la función del injerto, déficit de hierro, infecciones, rechazo, entre otros. La anemia postrasplante tardía se asocia con deterioro de la función renal y algunos otros factores como la toxicidad por inmunosupresores. (7)

Como parte del seguimiento médico al paciente trasplantado renal para la identificación de complicaciones hematológicas se recomienda la determinación de cuenta celular sanguínea completa diariamente mientras el paciente está hospitalizado, 2 a 3 veces por semana por 2 a 4 semanas, semanalmente por 2 a 3 meses, mensualmente por 4 a 12 meses y realizar cuando se someta al paciente a cambio de medicación y en caso de neutropenia, anemia y trombocitopenia. En caso de que el paciente presente anemia se recomienda utilizar estándares de medida aplicables para enfermedad renal crónica. (8)

La definición de anemia fue acuñada por la OMS en 1964 y se refiere a concentración de hemoglobina menor de 12 g/dL en mujeres y menor de 13 g/dL en hombres, esta misma definición fue adoptada por la Sociedad Americana de Trasplantes en el 2001. Existen otras recomendaciones de las guías KDOQI para enfermos renales que utilizan punto de corte de hemoglobina < 11 g/dL, coincidentes con las guías de práctica clínica para anemia en enfermedad renal crónica de las KDIGO, las cuales se especifican de acuerdo a la edad como sigue:

Edad	Hemoglobina
0.5 a 5 años	< 11.0 g/dL
5 a 12 años	< 11.5 g/dL
12 a 15 años	< 12 g/dL
>15 años	Masculinos: < 13 g/dL Femeninos: < 12 g/dL

Cuadro 2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

De las investigaciones hechas al momento podemos encontrar el estudio más grande multicéntrico (TRESAM) en donde se incluyeron 4263 pacientes de 72 centros, clasificándose en periodos de tiempo postrasplante a los 6 meses, un año, tres años y cinco años, encontrando una prevalencia de anemia de 38.6%, de los cuales, 8.5% de pacientes tenían anemia severa. (9)

Otros estudios reportan prevalencias de APT en niños desde 15% por Einollahi (10) hasta 60% en un estudio realizado por Kausman (11). La información disponible sugiere que la prevalencia de anemia es mayor en pacientes pediátricos comparado con pacientes adultos. (4)

Una variedad de investigaciones sobre la prevalencia de APT se han realizado sobre pacientes adultos los cuales muestran resultados variables considerándose secundarios al valor de hemoglobina y/o hematocrito utilizado para la definición de anemia.

Un gran número de factores puede causar APT, algunos de los cuales son compartidos con los pacientes con ERC y algunos únicos de pacientes postrasplantados. (4)

La eritropoyetina (EPO) es principalmente producida en las células endoteliales del capilar peritubular en el riñón con una pequeña contribución del hígado (<10%). Después de un trasplante renal exitoso, los niveles de eritropoyetina usualmente se normalizan, sobreviene una eritropoyesis activa que crea una

depleción funcional de hierro. Sin embargo, la APT puede ocurrir por resistencia a la eritropoyetina, la cual es caracterizada por altos niveles de EPO para el valor de hemoglobina, o por deficiencia de EPO que se caracteriza por sus bajos niveles sanguíneos y de hemoglobina (Hb).

En estudios realizados en adultos que tuvieron función del injerto renal inmediata se encontró que los niveles séricos de EPO pueden detectarse tan temprano como del primer a tercer día postrasplante para disminuir posteriormente.

En receptores con función retardada del injerto, un patrón bifásico es observado, con un primer pico de EPO ocurrido de los 4 a 6 días postrasplante que no es asociado con reticulocitosis o cambios en el valor de hematocrito y que puede ser atribuido a la presencia de inhibidores urémicos de eritropoyesis que persisten en el periodo de postrasplante inmediato. Los niveles bajos de eritropoyetina aumentan 3 a 8 días después del comienzo de la diuresis y bien antes de que el nitrógeno ureico y la creatinina sérica alcancen su nivel más bajo. La resistencia de EPO ha sido particularmente atribuida al status inflamatorio inducido por la intervención quirúrgica y a la presencia de complicaciones infecciosas. (12)

El nivel de función del injerto es claramente un importante determinante de la APT, como se reporta en el estudio TRESAM, en donde con niveles de creatinina mayor de 2 mg/dL la prevalencia de anemia era de 60%, comparado con aquellos con creatinina menor de 2 mg/dL en donde se observó en el 29% de pacientes. En otro estudio reporta pacientes con filtrado glomerular mayor de 90 ml/min/1.73 m², con prevalencia de anemia de 11% y 7% a los 6 meses y al año postrasplante respectivamente, comparado con aquellos pacientes con filtrado glomerular menor de 30ml/min/1,73m² en donde se reporta en el mismo periodo de tiempo prevalencia de 60 y 76%. (4)

La deficiencia de hierro es común en el paciente pediátrico con enfermedad renal crónica y después del trasplante renal. El hierro puede ser depletado después del trasplante por las pérdidas sanguíneas crónicas y por una ingesta

inadecuada del mineral durante la diálisis. Los pacientes femeninos son más propensos a la pérdida de hierro con la menstruación. Hasta el momento no han sido definidos criterios para la anemia por deficiencia de hierro en pacientes trasplantados, incluso ante la presencia de creatinina sérica normal. Los criterios de anemia por deficiencia de hierro en niños con ERC quienes son tratados con estimulantes de la eritropoyesis, y presentan ferritina < de 100 ng/mL y porcentaje de saturación <20%, son también sugestivos en receptores pediátricos de trasplante renal. Marcadores específicos de hierro para los no tratados con estimulantes de la eritropoyesis no existen, ocurriendo lo mismo para los pacientes trasplantados renales (12). En un estudio transversal de 438 pacientes trasplantados, la prevalencia de deficiencia de hierro, definida como un porcentaje de células rojas hipocrómicas de 2.5% o mayor, fue de 20.1%. En otro estudio de 439 pacientes, el 41% tenía un porcentaje de saturación de transferrina menor de 20% y 44% tenía niveles de ferritina menores de 100 ng/ml. (4)

El uso de medicamentos mielosupresivos para inmunosupresión y profilaxis o tratamiento antiviral son importantes factores en el desarrollo de anemia después del trasplante. La azatioprina (AZA) y al ácido micofenólico (MMF) son mielosupresivos, la anemia causada por estas drogas también es asociada a leucopenia y/o trombocitopenia (13). Los inhibidores de la calcineurina (ICN) infrecuentemente son asociados con anemia, el mecanismo más común es por causar microangiopatía y hemólisis. El Sirolimus puede inhibir la eritropoyesis por interferir con las vías de señalamiento intracelular que normalmente se activan después de la unión de la eritropoyetina con el receptor, asociándose además con microangiopatía trombótica. (4)

En estudios retrospectivos, se ha encontrado una relación significativa entre la dosis de inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) con el nivel de hematocrito. Los mecanismos son complejos e incluyen inhibición de la producción endógena de eritropoyetina, inhibición de precursores de células rojas y por la producción de proteínas inhibitoras de eritropoyesis. Otros factores contribuyentes a la presentación de APT con el uso de antivirales y antibióticos como ganciclovir y trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX);

infecciones por citomegalovirus, parvovirus B19, tuberculosis, toxoplasmosis y pneumocystis jirovechi; enfermedades como síndrome hemofagocítico, síndrome hemolítico urémico y enfermedad linfoproliferativa. (4)

En la literatura encontramos numerosas referencias que relacionan hiperparatiroidismo y APT. Por un lado se considera que una de las causas principales de la anemia es la fibrosis de la médula ósea secundaria al hiperparatiroidismo y por el otro, la parathormona se ha considerado tradicionalmente como una toxina urémica y por lo tanto subsidiaria de poder interferir con la hematopoyesis e incluso la vida media de los hematíes. (14)

La alta prevalencia de anemia racionaliza el uso de hierro y estimulantes de la eritropoyesis en el periodo postrasplante, haciendo innecesarias las transfusiones sanguíneas. La mayoría de las recomendaciones para manejo de APT son basadas en estudios realizados en adultos con datos limitados en la población pediátrica. La Best Practice Guidelines for Renal Transplantation recomienda tratar la APT de alguna manera como la anemia de la enfermedad renal crónica, aunque es poca la evidencia para soportar esta recomendación. (15)

La anemia Workgroup y el Lisbon Conference on the Care of the Kidney Transplant Recipients, recomiendan iniciar manejo terapéutico cuando la hemoglobina se encuentra < 11 g/dL (18). De acuerdo a la recomendación KDOQI del 2007 sobre Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in CDK, el objetivo de hemoglobina está en el rango de 11.0 a 12.0 g/dL y no superar 13 g/dL (16). Desafortunadamente la hemoglobina óptima para la terapia de anemia en pacientes trasplantados es aún desconocida.

Sólo un limitado número de estudios se ha enfocado en la terapia con estimulantes de la eritropoyesis en niños con APT. Yorgin y colaboradores reportaron que la dosis media de estimulantes de eritropoyesis para tratar niños trasplantados con anemia es de 144 ± 121 U/kg/semana. (17)

En cuanto al uso de estimulantes de la eritropoyesis en el periodo inmediato postrasplante no son concluyentes, hay estudios que avalan su uso en las primeras semanas, pero reportándose en otras complicaciones por hipertensión arterial, retardo en la función del injerto e inclusive estenosis de la arteria renal, esta última asociándose a la participación de genes para el desarrollo de la misma. (4)

La deficiencia de hierro es la causa más común de una baja respuesta a los estimulantes de la eritropoyesis recomendándose la terapia farmacológica con hierro oral para mantener saturación de transferrina > 20% y niveles de ferritina entre 100 y 800 ng/mL, si esta suplementación fuera inadecuada para mantener estos niveles se recomienda el uso de hierro intravenoso. Suplementos de Vitamina B12 y ácido fólico pueden ser administrados. (18)

MARCO DE REFERENCIA

Vanrenterghem et al, (estudio TRESAM) reportan un estudio multicéntrico realizado en pacientes adultos, en donde se incluyeron 72 centros de trasplantes de 16 países con 4263 pacientes quienes habían recibido un trasplante renal 6 meses, 1, 3 o 5 años previos. La edad media de pacientes trasplantados fue de 45.5 años, la causa más común de ERC fue glomerulonefritis. Se encontró una prevalencia de anemia de 38.6%, de los cuales el 8.5% se consideró como anemia severa. Se observó además una fuerte asociación entre el nivel de hemoglobina y la función del injerto, así como con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores II de angiotensina, mofetil micofenolato y azatioprina. (VANRENTERGHEM, 2003)

Einollahi et al, reportan un estudio realizado en Irán que incluía 78 pacientes pediátricos menores de 18 años con trasplante renal, en donde midieron la prevalencia de anemia tardía (después de un año de trasplante), en el periodo de 2008 al 2011, considerando anemia como hemoglobina menor de 11 g/dl y anemia severa cuando se encontraba por debajo de 10 g/dl. Encontraron una prevalencia de APT de 15.4%, con media de edad de 10 ± 3 años, sin observar diferencias entre niños y niñas, pero reportando relación significativa entre la concentración de creatinina y los niveles de hemoglobina, de igual forma que con el nivel sérico de ciclosporina medido en tiempo 0. (EINOLLAHI, 2011)

Kausman et al, reportaron un estudio transversal de 50 pacientes pediátricos trasplantados con prevalencia de anemia de 60% de los cuales 30% tenía anemia severa, definiéndose anemia como hemoglobina menor de 11 g/dL para las edades de 2 a 6 años, hemoglobina menor de 11.5 g/dL para mayores de 6 a 12 años, hemoglobina <12 g/dL para mayores de 12 años y anemia severa como hemoglobina menor de 10 g/dL. Tanto el análisis univariado y multivariado de regresión lineal determinó que la dosis de tacrolimus y la depuración de creatinina son factores asociados con anemia. (KAUSMAN, 2004)

Mitsnefes et al, en un estudio retrospectivo realizado en USA entre 1978 y 2003, con una muestra de 231 pacientes pediátricos con trasplante de riñón, en los cuales se determinó una prevalencia de anemia en promedio de 25.5% al año de trasplante, reportado una edad media de 12.6 ± 5 , notándose que la prevalencia de anemia fue incrementado en los últimas décadas hasta 32% en el mismo periodo de tiempo, pudiéndose predecir la aparición de la misma con el uso de inhibidores de calcineurina y en los casos de disfunción de injerto. Refieren además que los niños que presentan anemia al año de trasplante tiene una peor sobrevida renal que los que no la padecen y consideran que la anemia es más un marcador de disfunción de injerto renal que una causa. (MITSNEFES, 2005)

Al- Khoury et al, realizaron un estudio en el cual se incluyeron 878 adultos y 73 niños de un centro de trasplantes de Londres, los cuales tenían más de 3 meses de trasplante renal. En los resultados para pacientes pediátricos describen media de hemoglobina de 11.8 ± 1.4 g/dL, media de filtrado glomerular de 65.7 ± 18.8 ml/min, se identificó anemia en 22% de la cohorte de niños. La inmunosupresión con micofenolato y Sirolimus fue asociada con alta prevalencia de anemia. (AL-KHOURY, 2006)

Winkelmayer et al, en el periodo del septiembre del 2000 a septiembre del 2001, realizaron un estudio retrospectivo en 374 pacientes adultos los cuales tenían un promedio de tiempo de trasplante de 7.7 años y media de creatinina de 2.2 mg/dl, la prevalencia de anemia encontrada fue de 28.6% tomando como definición de anemia un hematocrito menor de 33%, reportando además que el género femenino y la disminución de la función renal fue asociado con un nivel bajo de hematocrito. Pacientes en tratamiento con IECA tienen significativamente nivel más bajo de hematocrito, aunado al hallazgo que correlaciona la dosis empleada para obtener una respuesta. En cuanto a la inmunosupresión, el uso de micofenolato y tacrolimus se asoció con un menor hematocrito. (WINKELMAYER, 2004)

Yorgin et al, en un estudio realizado en 128 pacientes adultos, dieron seguimiento al año, 2, 3, 4 y 5 años pos trasplante renal para establecer la

prevalencia de anemia, la cual se definió como hematocrito menor de 33%. En los resultados, 30% de los pacientes presentaron anemia durante algún momento del seguimiento, notando que la prevalencia de anemia se incrementaba con el tiempo, reportándose 26% de pacientes afectados a los 5 años postrasplante. De la misma forma la anemia se presentaba en 62.5% de pacientes que se convertían de uso de azatioprina a mofetil micofenolato. Encontraron correlación entre anemia y Co2 total, BUN y creatinina al año de trasplante. A los 5 años de trasplante, correlación entre CO2 total y anemia. Concluyendo que la disminución de la función renal y la acidosis metabólica parecen ser los datos que más se correlacionan con anemia postrasplante tardía. (YORGIN, 2002)

Petrone et al, en un estudio realizado en Argentina para determinar la prevalencia de anemia un año después de trasplante, definiéndose anemia como hemoglobina menor de 12 g/dL para mujeres y menos de 13 g/dL para hombres, encontraron que se presentaba en el 42.2% de los pacientes, con una tamaño de muestra de 380 pacientes de los cuales 10 eran niños. En el análisis univariado el sexo femenino, el régimen de inmunosupresión con micofenolato + Sirolimus, y la edad pediátrica fueron asociados con anemia. En el análisis multivariado, sólo la función renal y la edad pediátrica fueron asociadas con anemia. (PETRONE, 2010)

Sezer et al, en un estudio realizado en 229 pacientes adultos, en donde definieron anemia con hemoglobina menor de 13 g/dL para hombre y menor de 12 g/dL para mujeres, agrupándolos a los 3, 5 y 10 años postrasplante, encontraron una prevalencia de anemia de 41.5%, 35.3% y 93.2% respectivamente, correlacionándose negativamente con los niveles de hemoglobina previa al trasplante, el nivel de creatinina y desajustes en el HLA. (SEZER, 2006)

Martínez y cols, en un estudio retrospectivo realizado en Veracruz, México, sobre 118 pacientes adultos trasplantados de un año de evolución reportaron una prevalencia de anemia de 41% en hombres y 53% para mujeres, definiéndose anemia por criterios de la OMS y anemia severa por hemoglobina

<10 g/dL. Encontraron factores predictores negativos como sexo femenino, creatinina sérica mayor de 2mg/dl y el uso de ácido micofenólico. (MARTINEZ, 2010)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) es un problema de salud pública mundial, con una incidencia y prevalencia crecientes. La incidencia de casos nuevos que ameritan de tratamiento de reemplazo renal en México es de aproximadamente 350 por millón de habitantes de los cuales un 20 % se presenta en niños. Una de sus manifestaciones es la disminución de las cifras de hemoglobina debido principalmente al déficit de la síntesis de eritropoyetina. El trasplante renal es el método electivo de tratamiento para la ERCT. Su éxito es más evidente gracias al desarrollo de nuevos y mejores fármacos inmunosupresores, lo que ha permitido una mejor calidad de vida y un incremento significativo de la sobrevida del paciente.

El buen funcionamiento del injerto renal ofrece la secreción de cantidades adecuadas de eritropoyetina, lo que permite el restablecimiento de los niveles de hemoglobina después del trasplante, con la consecuente corrección de la anemia. Sin embargo, por diversos factores, esta puede volver a presentarse en cualquier momento del seguimiento del paciente trasplantado. Muchos de los conocimientos para la comprensión de la APT son obtenidos de estudios realizados en pacientes adultos. Son pocos los estudios sobre prevalencia de anemia en pacientes pediátricos que han sido trasplantados de riñón. La mayoría reportan una prevalencia mayor al 20% en diferentes momentos del seguimiento médico.

El conocimiento más amplio sobre prevalencia, factores asociados, fisiopatología y manejo de la APT en el paciente pediátrico ofrece la oportunidad de complementar la experiencia que se tiene en nuestra unidad en este tipo de pacientes.

Por lo anterior y por carecer del conocimiento sobre la prevalencia de anemia en los pacientes que han sido trasplantados en nuestro centro pediátrico, se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de anemia en pacientes receptores de trasplante renal, atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente?

JUSTIFICACION

Magnitud

La anemia en pacientes trasplantados es un problema frecuente la cual interfiere con la calidad de vida así como ser un factor predictor independiente de hipertrofia ventricular izquierda y falla cardiaca congestiva que incrementan la morbi-mortalidad. Existen al momento pocos estudios realizados en pacientes pediátricos los cuales reportan prevalencias desde 20% hasta 60%, estas diferencias tan marcadas son secundarias a los criterios utilizados para la definición de anemia. Por otra parte se han encontrado factores de riesgo asociados a la aparición de APT los cuales, por sí solos, contribuyen a la pérdida del injerto renal.

Trascendencia

Generar información sobre la prevalencia de APT en pacientes pediátricos nos permite de primera intención conocer la magnitud del problema y con este conocimiento realizar las intervenciones necesarias para la corrección de esta patología y evitar las complicaciones a largo plazo.

Vulnerabilidad

Actualmente no se cuenta con información al respecto en pacientes pediátricos a nivel de centro hospitalario, ni en el país, sobre este problema que se reporta con una alta prevalencia en la mayoría de los estudios realizados. Por otra parte, se consideran también las limitaciones propias del diseño del estudio.

Factibilidad

La cantidad de pacientes trasplantados que acuden a consulta externa para seguimiento y control de su tratamiento, fue suficiente para hacer factible un estudio como el que se realizó. Los datos clínicos y para-clínicos fueron sencillos de obtener, ya que en su mayoría forman parte del seguimiento del paciente en consulta y las determinaciones analíticas y antropométricas adicionales se realizaron durante el periodo de estudio seleccionado.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de anemia en pacientes receptores de trasplante renal, atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar las cifras de hemoglobina de los pacientes receptores de trasplante renal
- Describir el grado de severidad de anemia postrasplante renal
- Identificar los factores relacionados con el desarrollo de anemia en el paciente trasplantado renal
- Determinar las cifras de depuración de creatinina de los pacientes receptores de trasplante renal

HIPOTESIS

Por el diseño del estudio no se requiere de hipótesis.

DISEÑO

Descriptivo retrospectivo

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se incluyeron a todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía de trasplante renal que se encontraban en seguimiento médico en el área de consulta externa.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron a todos los pacientes trasplantados renales que cumplían con los criterios de selección al estudio. No se calculo tamaño de muestra.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes trasplantados renales, independientemente de la edad y el género, cuya intervención quirúrgica se realizó en la UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.
- Pacientes con más de 6 meses de haberse realizado la cirugía de trasplante renal
- Pacientes con resultados de determinaciones clínicas y analíticas completas al momento de la recolección de datos necesarios para la investigación
- Contar con expediente clínico completo

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Infección activa en el momento de la realización de las determinaciones analíticas
- Pacientes con antecedente de transfusión de concentrado de eritrocitos dos meses o menos, previo a la captura de la información requerida
- Pacientes con sangrado activo al momento de la captura de datos
- Disfunción aguda del injerto al momento de la captura de datos
- Pacientes que no cuenten con la información necesaria para ser incluidos en el estudio

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con pérdida funcional del injerto

DEFINICION DE VARIABLES

Anemia: nivel de hemoglobina por debajo de la percentil 5 esperado para la edad apegándose a las guías de práctica clínica KDIGO 2012 para manejo de anemia en enfermedad renal crónica. Se incluyen pacientes con uso de estimulante de eritropoyesis. Se realizó la corrección de hemoglobina de acuerdo al nivel del mar. (31) (Anexo 3)

Índice de masa corporal: medida de asociación entre peso y talla, expresado en kg/m². Según el resultado se puede considerar: Bajo peso: <18.5. Rango normal: 18.5 – 25. Sobrepeso: 25 – 30. Obesidad:>30.

Donador vivo relacionado: donante hasta el cuarto grado de consanguinidad y segundo de afinidad, y cuya donación de alguno o parte de sus órganos o tejidos sea compatible con la vida.

Donador vivo no relacionado: donante no familiar que reúne las condiciones médicas para el procedimiento.

Donador cadavérico: paciente que fallece de muerte cerebral o parada cardíaca, reúne los criterios de selección y tiene voluntad de donar (ausencia de negación en vida).

Disfunción de injerto: elevación de creatinina 30% o más por arriba de su valor basal.

Rechazo de injerto: se produce por la agresión del sistema inmunitario del receptor frente a los antígenos extraños del injerto. Este es lesionado por factores celulares, humorales y otros no totalmente conocidos. El diagnóstico se realiza por biopsia de injerto renal.

Depuración de creatinina: método de medición para la estimación del filtrado glomerular, dato se estimará por cálculo con fórmula de Schwartz. (26)

$$FG = 0.413 \left(\frac{\text{talla (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}} \right)$$

Cuadro 3. Fórmula de Schwartz

Anemia severa: hemoglobina menor de 10 g/dL.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MANEJO	MANEJO ESTADISTICO
Edad	Cuantitativa Continua	Años	Media, desviación estándar y t de Student
Grupo Etario	Cualitativa nominal	1. < 5 años 2. 5 a 10 años 3. > 10 años	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Género	Cualitativa nominal	1. Femenino 2. Masculino	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Talla	Cuantitativa continua	Centímetros	Media, desviación estándar y t de Student
Peso	Cuantitativa continua	Kg	Media, desviación estándar y t de Student
Índice de masa corporal	Cualitativa nominal	1. Bajo peso 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Nivel de hemoglobina	Cuantitativa continua	g/dL	Media, desviación estándar y t de Student
Nivel de hematocrito	Cuantitativa continua	%	Media, desviación estándar y t de Student
Anemia	Cualitativa nominal	1. Si 2. No	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Etiología de la ERC	Cualitativa nominal	1. Glomerular 2. Urológica 3. Miscelánea 4. No determinada	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Grupo etario del donador	Cualitativa nominal	1. < 30 años 2. 30 a 50 años 3. > 50 años	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Tipo de donador	Cualitativa nominal	1. Vivo relacionado 2. Vivo no relacionado 3. Cadáver	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Tiempo de trasplante	Cualitativa nominal	1. 6 meses a 1 año 2. 1 año 1 día a 3 años 3. 3 años 1 día a 5 años 4. > 5 años	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Número de trasplante	Cualitativa nominal	1. Uno 2. Dos	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Grupo sanguíneo	Cualitativa nominal	1. 0 2. A 3. B 4. AB	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Compatibilidad	Cualitativa nominal	1. 1 antígeno 2. 2 antígenos 3. 3 antígenos 4. 4 o más antígenos 5. Ninguno	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada

Episodios de disfunción de injerto	Cualitativa nominal	1. 1 2. 2 3. 3 o mas 4. Ninguno	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Causa de disfunción de injerto	Cualitativa nominal	1. Rechazo 2. Infección 3. Deshidratación 4. Recidiva de enfermedad 5.-Toxicidad por ICN 6. Otras	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Número de rechazos	Cualitativa nominal	1. Uno 2. Dos 3. Tres o mas	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Creatinina sérica	Cuantitativa continua	mg/dL	Media, desviación estándar y t de Student
Depuración de creatinina	Cuantitativa continua	ml/min/1.73m ²	Media, desviación estándar y t de Student
Inmunosupresión	Cualitativa nominal	1. MMF+ prednisona + tacrolimus 2. MMF+ prednisona + Ciclosporina 3. MMF+ prednisona + Sirolimus 4. AZA + prednisona + tacrolimus 5. AZA + prednisona + ciclosporina 6. AZA + prednisona + Sirolimus 7. MMF+ Sirolimus + Tacrolimus + prednisona	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Uso de IECA	Cualitativa nominal	1. Si 2. No	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Uso de Antagonista del receptor de angiotensina II	Cualitativa nominal	1. Si 2. No	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Uso de TMP-SMX	Cualitativa nominal	1. Si 2. No	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Uso de Valganciclovir	Cualitativa nominal	1. Si 2. No	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Determinación de cinética de hierro	Cualitativa nominal	1. Si 2. No	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Uso de eritropoyetina	Cualitativa nominal	1. Si 2. No	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada
Dosis de eritropoyetina	Cuantitativa continua	1. <100 UI/kg/semana 2. 100 a 200 UI/kg/semana 3. >200 UI/kg/semana	Frecuencia, porcentaje y Chi cuadrada

DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

Una vez aceptado el protocolo de estudio por el comité local de investigación, se seleccionaron los pacientes que acudían al servicio de consulta externa del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, receptores de trasplante renal y que cumplían con los criterios mencionados para la investigación, recabándose las variables de interés del expediente clínico físico o electrónico en una hoja de vaciado de datos ex profeso, posteriormente dicha información se vertió por el investigador en el programa SPSS versión 20.0 de una computadora portátil que cuenta con programa Microsoft Office, Word 2010, para su manejo. La información se reviso periódicamente.

RECURSOS

HUMANOS

Investigador Principal:

Ana Jezabel Martínez Martínez

Actividad Asignada: Revisión bibliográfica y elaboración de protocolo

Número de Horas: Variable

Director de Tesis

Dra. Santa Ramírez Godínez

Actividad Asignada: Dirección de tesis

Revisión bibliográfica y de protocolo

Número de Horas: Variable

Investigadores Asociados:

Dr. Gustavo Pérez Cortés

Revisión bibliográfica y de protocolo

Número de Horas: Variable

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Actividad Asignada: Asesoría metodológica

Número de Horas: Variable

MATERIALES

Se requirieron de los siguientes materiales para la realización de la investigación:

- Computadora Gateway, Windows Vista con servicio de Internet y paquete de office.
- Cuaderno de apuntes, lapicera, bolígrafos, goma de borrar, hojas blancas, engrapadora

- Impresora Hp deskjet 1000

FINANCIEROS

Los gastos generados por la investigación se asumieron por el tesista.

ANALISIS ESTADISTICO

Para estadística descriptiva de variables cualitativas se utilizo frecuencias y porcentajes

Para estadística descriptiva de variables cuantitativas se establecieron de acuerdo a características de la curva de distribución de los datos numéricos:

- En caso de curva de distribución simétrica se realizó con medias y desviación estándar
- Para estadística inferencial se manejo:
 - Chi cuadrada para variables cualitativas
 - t de Student para variables cuantitativas

El llenado de los datos se llevo a cabo a través de una base de datos en Excel ® de office 2010

- Para el análisis estadístico se utilizo el programa SPSS ® versión 20.0 para Windows
- Se realizó correlación de Spearman para relacionar los datos numéricos con el nivel de hemoglobina

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio fue considerado seguro dado que la toma de muestra sanguínea, no sólo es con fines de la investigación, sino que son parte del programa de seguimiento que se brinda al paciente trasplantado renal, por lo que no se requirió consentimiento informado.

Se considera con lo establecido en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y se da cumplimiento a los artículos 13 y 14, del título segundo y de acuerdo al artículo 17 de la misma ley.

Se respetó la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes. Los resultados únicamente serán con fines de investigación.

El estudio fue elaborado bajo los lineamientos internacionales de investigación establecidos en la declaración de Helsinki Finlandia en 1969 de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

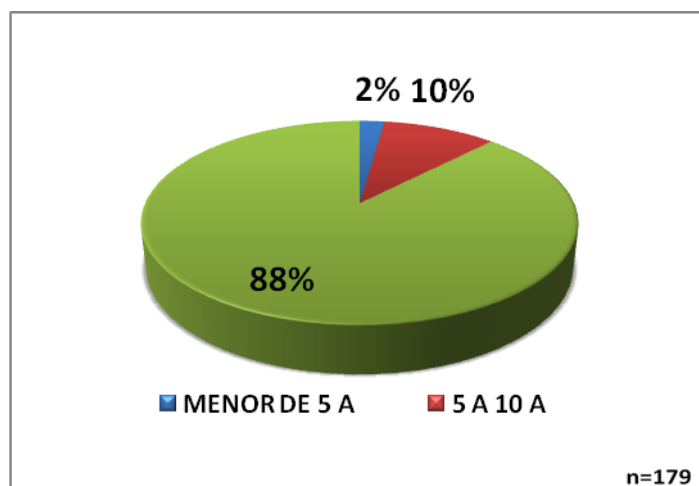
El protocolo se sometió a revisión del Comité Local de Investigación en salud (CLIS 1302) de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente autorizando su realización.

RESULTADOS

De los 179 pacientes estudiados, 102 (57%) correspondieron al género masculino y 77 (43%) al género femenino.

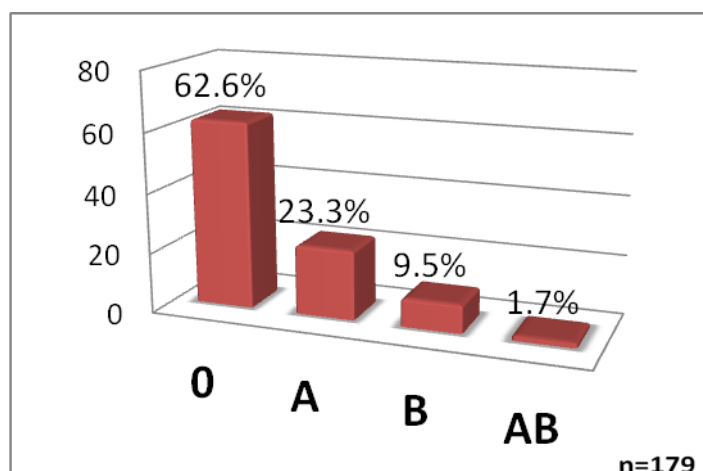
La gráfica 1 muestra el total de pacientes, divididos en tres grupos etarios. El predominio corresponde a mayores de 10 años.

GRAFICA 1. GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES TRASPLANTADOS



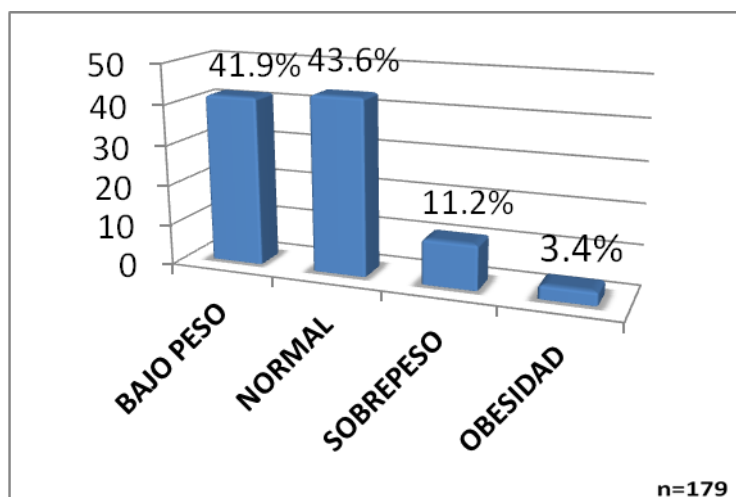
En la gráfica 2 observamos los grupos sanguíneos de los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal. El grupo O resultó el de mayor frecuencia.

GRAFICA 2. GRUPO SANGUINEO DE RECEPTORES DE TRASPLANTE



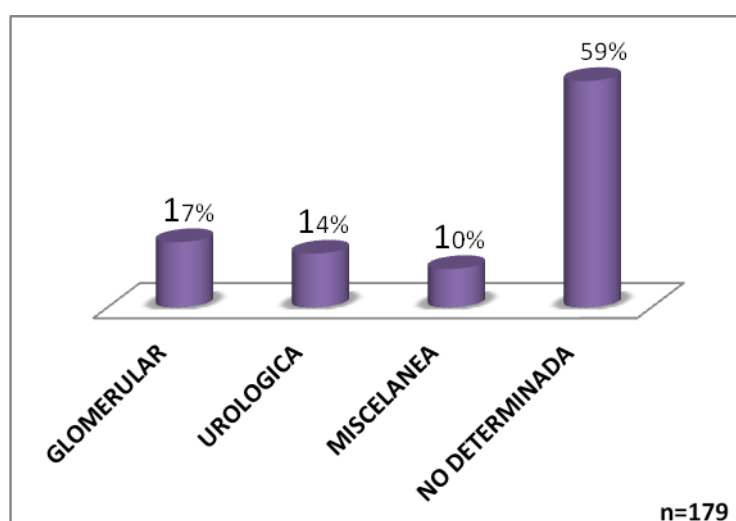
La gráfica 3 presenta la distribución de los pacientes de acuerdo a su índice de masa corporal. Predominó el grupo con IMC normal, seguido inmediatamente por el de pacientes con bajo peso.

GRAFICA 3. INDICE DE MASA CORPORAL EN PACIENTES TRASPLANTADOS



La etiología de la enfermedad renal crónica no se logró determinar en el 59% de los pacientes. La principal causa que se logró identificar es la patología glomerular en 30 pacientes. En la gráfica 4 se describe la frecuencia de las principales etiologías de enfermedad renal crónica encontradas.

GRAFICA 4. ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA



En la tabla 1 se muestran las características de edad, talla y peso al momento de la captura de datos de los pacientes incluidos en el estudio.

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE RECEPTORES

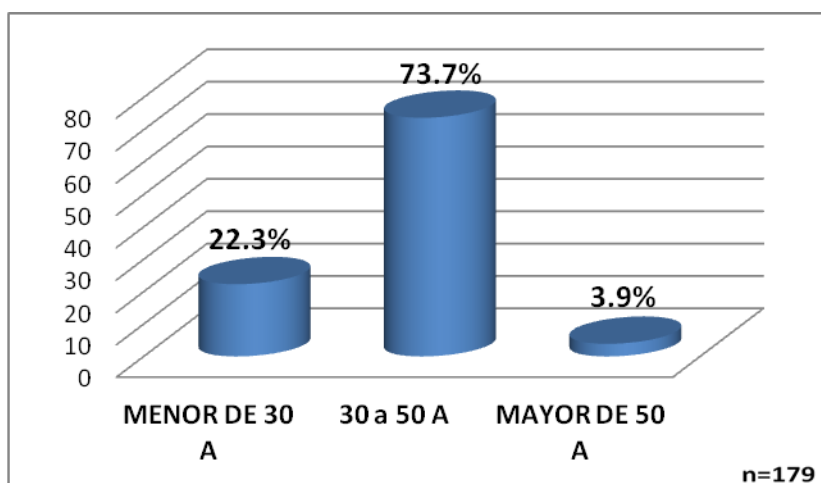
Variable	Media \pm DS	Mediana (min-max)
Edad del receptor	13 \pm 3.1	14 (3-17)
Talla del receptor	1.45 \pm 0.17	1.47 (0.82-1.92)
Peso	44.6 \pm 15.9	44 (11-115)

DS: Desviación estándar. Min: mínimo. Max: máximo

Encontramos que 147 (82.5%) pacientes recibieron el injerto renal de donante vivo relacionado, mientras que 22 (12.5%) fue de donante de muerte encefálica y 9 (5%) de donante vivo no relacionado. La edad promedio de los donadores fue de 34.6 \pm 11.6, con rangos desde 1 a 55 años.

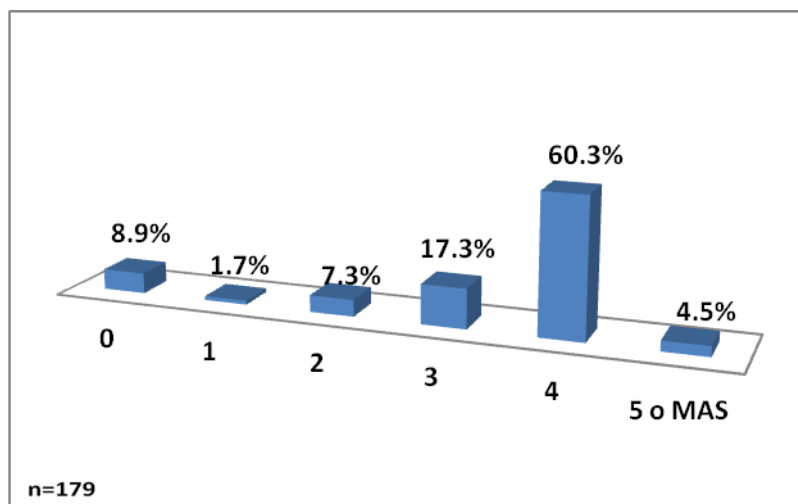
En la gráfica 5 se presentan los donantes renales divididos en tres grupos etarios. El 73% de estos se encontraba entre los 30 y 50 años de edad.

GRAFICA 5. GRUPO ETARIO DE DONANTES RENALES



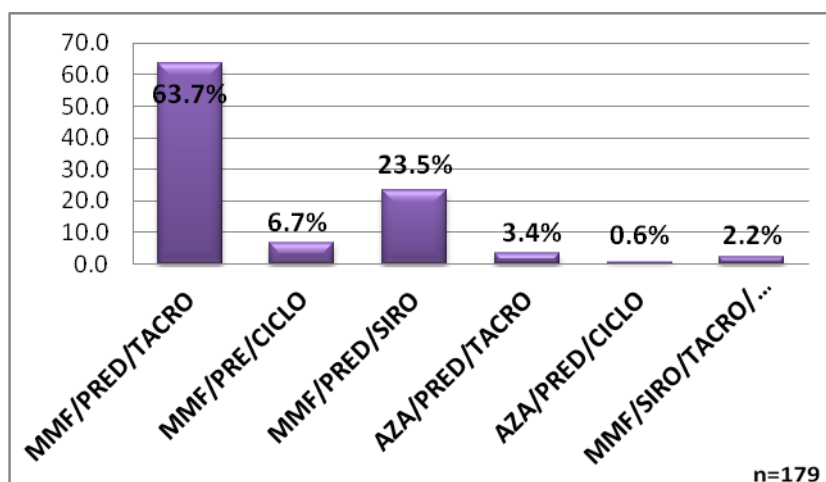
En la gráfica 6 podemos observar el número de antígenos (HLA) compartidos entre donante y receptor. En el 60% de los casos comparten 4 antígenos.

GRAFICA 6. COMPATIBILIDAD HLA ENTRE LOS RECEPTORES Y DONANTES DE INJERTO RENAL



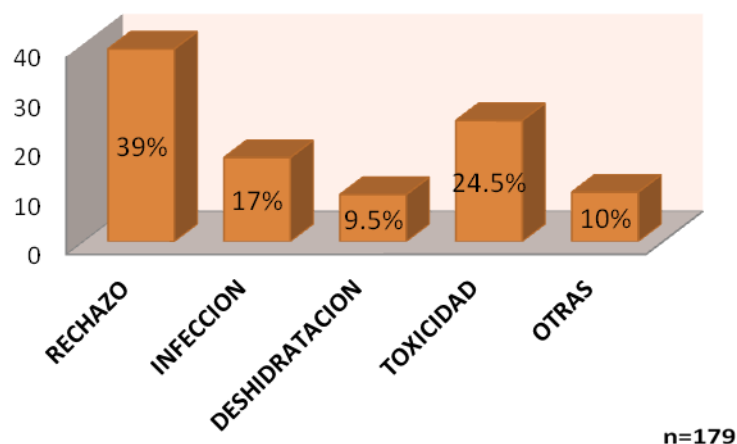
La gráfica 7 presenta los esquemas de inmunosupresión utilizados en el tratamiento de los pacientes trasplantados. El esquema conformado por ácido micofenólico/prednisona/tacrolimus se utilizó en el 63% de los mismos, seguido por el de ácido micofenólico/prednisona/sirolimus con el 23%.

GRAFICA 7. ESQUEMA DE INMUNOSUPRESION UTILIZADO EN PACIENTES PEDIATRICOS TRASPLANTADOS RENALES



Encontramos que el 61% de los pacientes pediátricos trasplantados tiene antecedente de haber presentado algún episodio de disfunción del injerto renal. Las principales causas son el rechazo inmunológico en 39% de los pacientes, seguido por toxicidad por inhibidores de calcineurina en el 24.5%. En la gráfica 8 se describen las principales causas de disfunción del injerto.

GRAFICA 8. CAUSAS DE DISFUNCION DEL INJERTO RENAL



La tabla 2 muestra el tiempo de evolución de trasplante al momento de la captura de datos; además, las características de la función representada por los valores de creatinina sérica y de depuración de creatinina (fórmula de Schwartz).

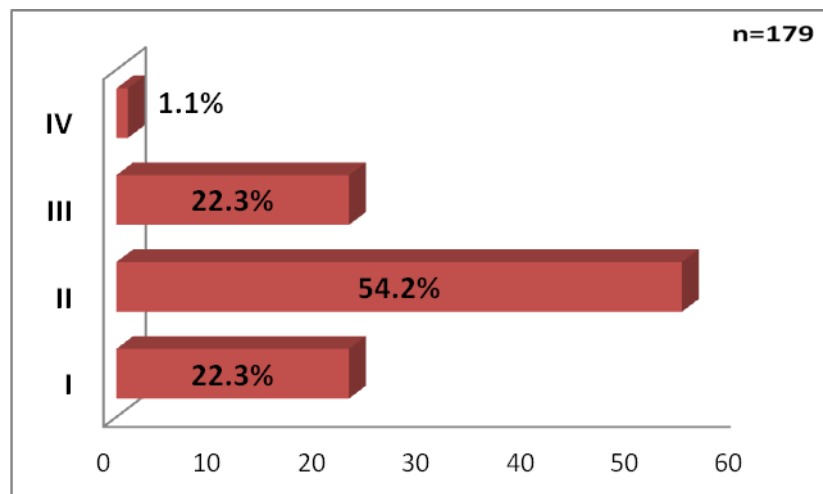
TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LA FUNCION RENAL ACTUAL EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

Variable	Media \pm DS	Mediana (min-max)
Tiempo de trasplante (meses)	29.9 \pm 24.9	24 (6-156)
Creatinina sérica (mg/dL)	0.9 \pm 0.34	0.8 (0.2-2.5)
Depuración de creatinina (ml/min)	75 \pm 24.1	74.7 (27-208)

DS: Desviación estándar. Min: mínimo. Max: máximo

En la gráfica 9 se presenta la función renal tomando como referencia la clasificación KDIGO de la enfermedad renal crónica, en donde observamos que la mayoría de los pacientes se encuentran en estadio II, equivalente al 54% del total de la población estudiada.

GRAFICA 9. ESTADIFICACION DE ERC EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

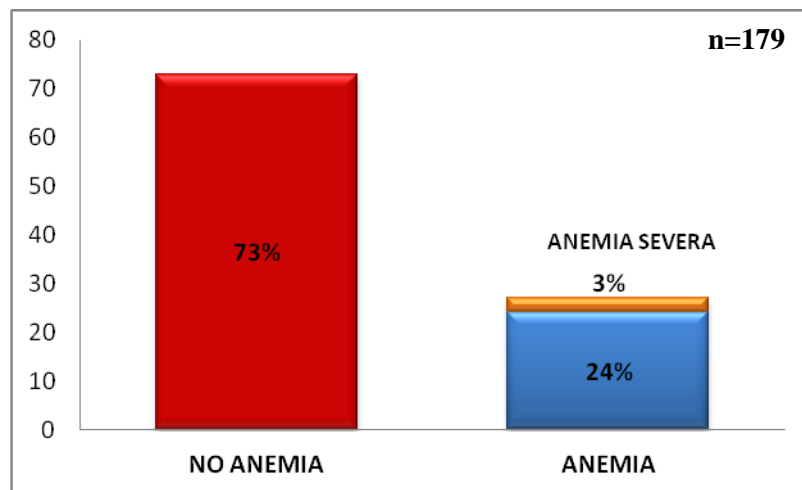


Dentro de los medicamentos no inmunosupresores utilizados en pacientes trasplantados, el 22% recibía antagonistas de receptores de angiotensina II, 6% trimetoprim sulfametoxazol y otro porcentaje igual, valganciclovir. El 2% recibía inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

El 2% de los pacientes contaba con determinación de cinética de hierro. 4% de los pacientes recibía eritropoyetina en dosis de 100 a 200 UI/Kg/semana.

En la gráfica 10 se presenta la prevalencia de anemia en pacientes pediátricos trasplantados. Se observa que del total de una muestra de 179 pacientes, el 27% presentan este diagnóstico, clasificándose el 3% de ellos como anemia severa.

GRAFICA 10. PREVALENCIA DE ANEMIA EN PACIENTES PEDIATRICOS TRASPLANTADOS RENALES



En las características hematológicas de la población estudiada encontramos una media de hemoglobina de 13.1 ± 1.6 , con mínima de 8.2 y máxima de 18.5 g/dL. El valor de hematocrito promedio es de 39 ± 5.1 , con extremos de 17 a 55.9%.

En la tabla 3 observamos la relación entre género, tipo de donante y grupo sanguíneo de los pacientes pediátricos trasplantados con anemia y anemia severa. Dentro de los resultados no encontramos valores con significancia estadística.

TABLA 3. RELACIÓN DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES CON ANEMIA Y ANEMIA SEVERA

Variable	Anemia n=48 n(%)	No anemia n=131 n(%)	Valor p*	Anemia Severa n=5	No anemia n=174 n(%)	Valor p*
Género						
M	23 (48)	79 (60)	0.13	2	100 (57.5)	0.43
F	25 (52)	52 (40)		3	74 (42.5)	
Donante						
DVR	41 (85)	107 (82)	0.55	5	143 (82)	0.58
DVNR	1 (2)	8 (6)		0	9 (5)	
DMC	6 (13)	16 (12)		0	22 (13)	
Grupo S.						
O	30 (62)	82 (63)	0.44	3	109 (63)	0.85
A	15 (31)	32 (24)		1	46 (26)	
B	2 (4)	15 (12)		1	16 (9)	
AB	1 (3)	2 (1)		0	3 (2)	

M: masculino. F: femenino. DVR: Donante vivo relacionado. DVNR: Donante vivo no relacionado. DMC: Donante con muerte encefálica. S.: sanguíneo.

*Chi-cuadrada exacta de Fisher

En la tabla 4 se presenta la relación entre el antecedente de rechazo inmunológico del injerto y la presencia de anemia y anemia severa, con resultado estadísticamente significativo, siendo el mismo resultado al relacionar antecedente de disfunción del injerto con anemia y anemia severa. El esquema de inmunosupresión no tiene relación significativa con la presencia de anemia.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE CON ANEMIA Y ANEMIA SEVERA

Variable	Anemia n=48 n(%)	No anemia n=131 n(%)	Valor p*	Anemia Severa n=5	No anemia n=174 n(%)	Valor p*
Disfunción						
SI	8(17)	69 (52)	<0.001	5	104 (60)	0.06
NO	40 (83)	62 (48)		0	70 (40)	
Rechazo						
SI	31 (65)	28 (22)	<0.001	5	54 (31)	<0.001
NO	17 (35)	103 (78)		0	120 (69)	
MMF/PDN/TAC						
SI	29 (60)	85 (65)	0.82	3	111 (64)	0.79
NO	19 (40)	46 (35)		2	63 (36)	

MMF: ácido micofenólico. PDN: prednisona. TAC: tacrolimus

*Chi-cuadrada exacta de Fisher

En la tabla 5 se presenta la relación de los medicamentos no inmunosupresores con anemia y anemia severa. Encontramos relación significativa entre anemia y uso de valganciclovir, así como significancia estadística entre anemia severa y uso de valganciclovir y trimetoprim sulfametaxazol.

TABLA 5. RELACION DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN PACIENTES TRASPLANTADOS CON ANEMIA Y ANEMIA SEVERA

Variable	Anemia n=48 n(%)	No anemia n=131 n(%)	Valor p*	Anemia Severa n=5	No anemia n=174 n(%)	Valor p*
IECA						
SI	2 (4)	2 (2)	0.29	0	4 (2)	0.73
NO	46 (96)	129 (98)		5	170 (98)	
ARA II						
SI	15 (31)	25 (19)	0.08	2	38 (22)	0.33
NO	33 (69)	106 (81)		3	136 (78)	
VGCV						
SI	6 (12)	4 (3)	0.01	2	8 (5)	0.001
NO	42 (88)	127 (97)		3	166 (95)	
TMPSMX						
SI	5 (10)	5 (4)	0.08	2	8 (5)	0.001
NO	43 (90)	126 (96)		3	166 (95)	
EPO						
SI	7 (15)	1 (1)	0.29	2	6 (3)	<0.001
NO	41(85)	130(99)		3	168 (97)	

IECA: Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, ARA II: Antagonista de receptor de angiotensina II. VGCV: Valganciclovir. TMP SMX: Trimetoprim sulfametoxazol. EPO: Eritropoyetina.

*Chi-cuadrada exacta de Fisher

La tabla 6 presenta la relación significativa de anemia con características del receptor como edad, talla, hemoglobina, hematocrito y creatinina. Para anemia severa se relacionó con la edad del donante renal.

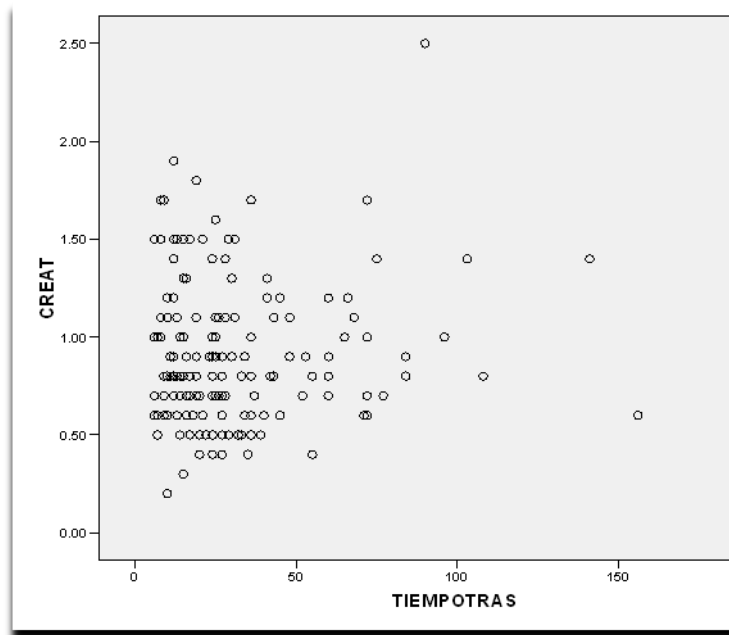
TABLA 6. VARIABLES CUANTITATIVAS RELACIONADAS CON ANEMIA Y ANEMIA SEVERA

Variable	Anemia n=48 x̄ DE	No anemia n=131 x̄ DE	Valor p*	Anemia Severa n=5 x̄ DE	No anemia n=174 x̄ DE	Valor p*
Edad Rec	13.7±2.6	12.8±3.2	0.03	14±1.8	13±3.1	0.18
Talla	1.46±0.14	1.45±0.18	0.03	1.46±0.1	1.45±0.1	0.24
Hb	11.3±0.84	13.8±1.3	<0.001	9.5±0.76	13.2±1.5	0.09
Hto	33.6±3.3	41±4.2	0.01	29.1±2.3	39.3±4.9	0.14
Edad Don	34.7±11.5	34.5±11.7	0.55	37.4±2.5	34.8±11.8	0.05
Tiempo Trasp.	31.2±25	29.5±24.7	0.60	19.2±8.2	30.2±25.2	0.14
Creatinina	1.1±0.4	0.82±0.2	<0.001	1.46±0.2	0.8±0.3	0.62
DCr	62.2±21.3	79.9±23.4	0.68	42.7±9.1	76.1±23.8	0.19

Rec.: Receptor. Hb: Hemoglobina. Hto: Hematocrito. Don.: Donante. Trasp.: Trasplante. DCr: Depuración de creatinina.
*t de Student

En la figura 1 presenta la correlación entre la creatinina sérica y el tiempo de evolución en meses del trasplante renal, la que no resultó significativa.

FIGURA 1. CORRELACION ENTRE CREATININA Y EL TIEMPO DE EVOLUCION DEL TRASPLANTE RENAL



CREAT: Creatinina. TIEMPOTRAS: Tiempo de trasplante

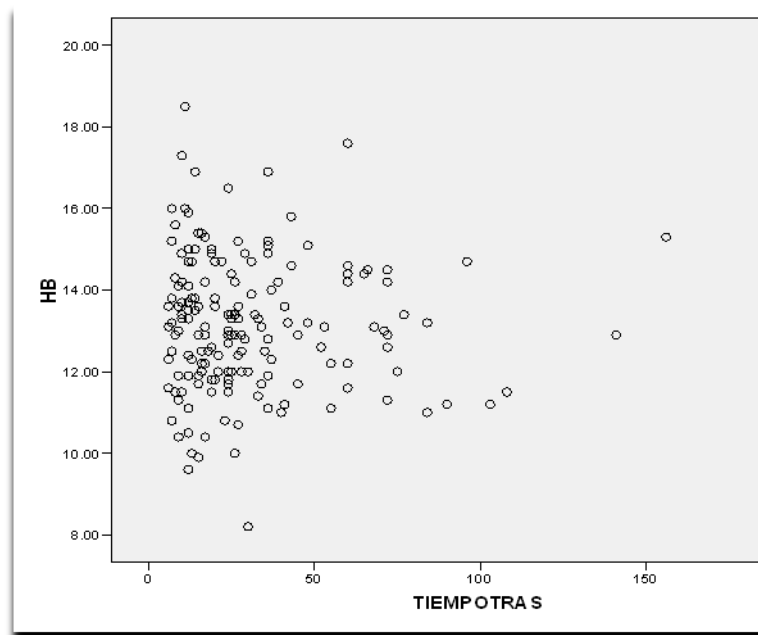
*Spearman.

$r = 0.07$

$p = 0.11$

En la figura 2 se observa la correlación entre las cifras de hemoglobina y el tiempo de evolución del trasplante con resultado poco significativo.

FIGURA 2. CORRELACION ENTRE HEMOGLOBINA Y TIEMPO DE EVOLUCION DE TRASPLANTE



HB: Hemoglobina. TIEMPOTRAS: Tiempo de trasplante

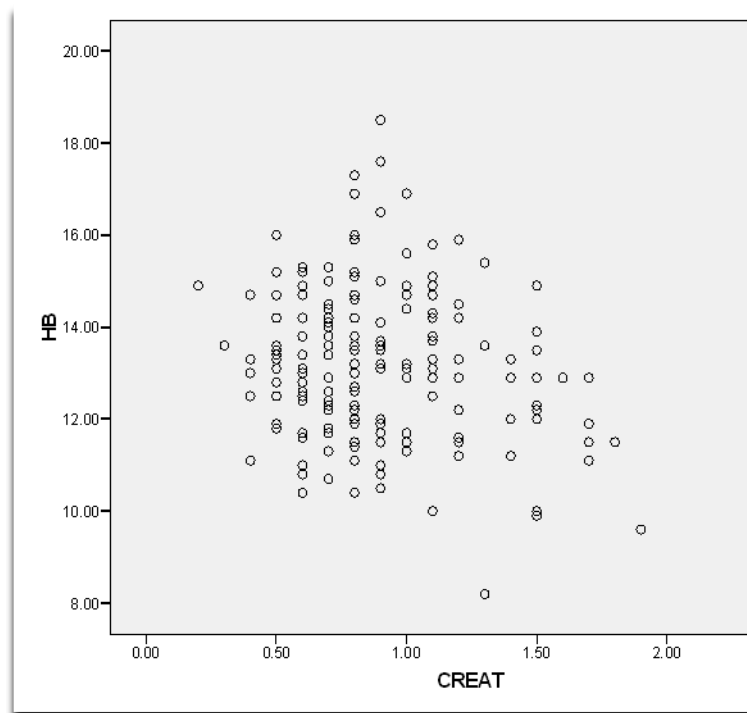
*Spearman

$r = 0.05$

$p = 0.8$

La figura 3 representa la correlación entre la hemoglobina y la creatinina sérica, con resultado no significativo, sin embargo, al calcular el valor de p este resulta significativo.

FIGURA 3. CORRELACION ENTRE HEMOGLOBINA Y CREATININA



HB: Hemoglobina. CREAT: Creatinina.

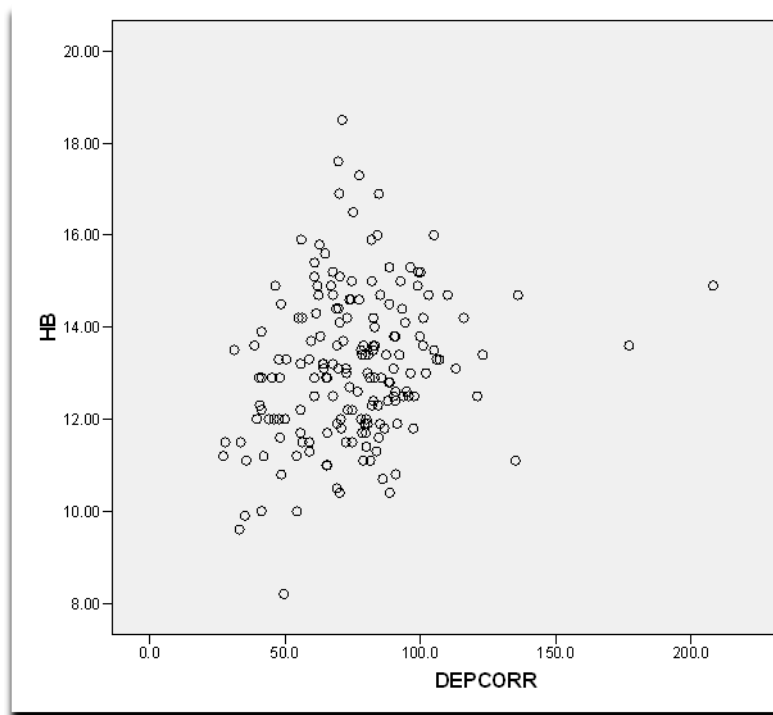
*Spearman

$r = 0.11$

$p = 0.009$

En la figura 4 se observa la correlación entre el nivel de hemoglobina con la depuración de creatinina calculada por fórmula de Schwartz. El resultado en base al valor de r es bajo, pero el cálculo del valor p fue significativo ($p= 0.002$).

FIGURA 4. CORRELACION ENTRE HEMOGLOBINA Y DEPURACION DE CREATININA



HB: Hemoglobina. DEPCORR: Depuración corregida.

*Spearman

$r=0.21$
$p=0.002$

DISCUSION

Las implicaciones clínicas de la anemia postrasplante se relacionan con la enfermedad cardiovascular. Esta es la principal causa de muerte postrasplante tanto en el periodo inmediato como a largo plazo y la anemia es un predictor significativo de mortalidad así como de falla del injerto renal.

La prevalencia de anemia postrasplante renal en nuestro centro hospitalario es de 27%. El 3% presenta anemia severa.

Kausman y col. reportan una prevalencia del 60%, mientras que Al- Khoury y Einollahi refieren una menor, del 22 y 15% respectivamente. (20,10)

El estudio multicéntrico de pacientes trasplantados (TRESAM) encontró una prevalencia de 38.5% (9) mientras que el estudio Argentino realizado por Petrone reportó una del 30%.(23)

Un injerto renal exitoso restaura las funciones endocrinas. En algunos pacientes la función del injerto y la producción de eritropoyetina son menores a las óptimas. Al correlacionar la función del injerto renal y la hemoglobina, nuestros hallazgos fueron semejantes a otros estudios (9,10,22,23,25), en los que se reporta fuerte asociación entre anemia y disminución de la función renal.

El tiempo de trasplante no correlacionó con la cifra de creatinina ni tampoco con la de hemoglobina, a diferencia de lo publicado por Vanrenterghem y Yorgin (9,22), quienes encontraron buena correlación. Esta diferencia se puede explicar debido a que el 54% de nuestros sujetos de estudio se encontraban en el periodo post trasplante de 1 a 3 años; esto es, un periodo de evaluación más corto que el reportado por los autores mencionados, en los que el seguimiento fue realizado por más de 5 años.

El género masculino predomina en nuestros pacientes trasplantados con el 57% de los casos, similar a lo descrito en estudios pediátricos por Einollahi, Kausman y por el registro de NAPRTCS del 2010. Al igual que en estos estudios (9,10), no encontramos diferencia entre géneros con la presentación de anemia.

La edad promedio del receptor fue de 13 años, con extremos de 3 a 17 años. Se encontró diferencia significativa cuando se relacionó la edad con la presencia o ausencia de anemia. Los resultados de Al-Khoury y Einollahi

(10,20) fueron diferentes en este aspecto pero tenían una población de estudio con una edad promedio menor a la evaluada por nosotros.

En la mayoría de nuestros pacientes no se logró identificar la etiología de la enfermedad renal crónica. Esto se atribuye a la tardanza al referir al paciente, el que llega en etapas avanzadas o terminales lo que dificulta determinar el origen de la enfermedad.

A diferencia de otros reportes (9,23), el tipo de donante más frecuente en el presente estudio fue el vivo relacionado. La anemia severa se relacionó con la edad del donante (promedio 34 años), semejante a lo que reportó Imoagene y cols.(13)

El esquema de inmunosupresión prednisona/tacrolimus/acido micofenólico fue el más utilizado en nuestro centro durante el periodo de estudio y no se relacionó con la presencia de anemia. En el estudio TRESEAM y el publicado por Yorgin encontraron anemia con todos los esquemas.(9,22) La diferencia en los resultados podría deberse a la dosis ponderada utilizada, lo que no fue valorado en nuestro estudio.

No se pudo determinar en nuestros pacientes si un esquema de inmunosupresión diferente produce anemia, ya que su número fue escaso.

Evaluamos el antecedente de disfunción del injerto renal, definido como la elevación de creatinina sérica basal >30%, y su relación con la presencia o no de anemia. Encontramos que dicho antecedente se asocia con la presencia de anemia. No existen otros reportes que relacionen el concepto de disfunción de injerto con anemia. El antecedente de rechazo inmunológico es factor de riesgo para el desarrollo de anemia reportado por Vanrenterghem (9). El mismo resultado es encontrado en los pacientes que evaluamos. Este hallazgo es secundario a que los episodios de rechazo condicionan una función sub-óptima del injerto renal.

El mecanismo por el que los antimicrobianos como valganciclovir y trimetoprim sulfametoxazol ocasionan anemia es por su efecto mielo-supresor; los IECA y ARA II por su parte presentan diferentes mecanismos, como la inhibición de la producción endógena de eritropoyetina, inhibición de precursores de células rojas y por la producción de proteínas inhibitoras de la eritropoyesis. De los medicamentos no inmunosupresores utilizados en la población de estudio, el valganciclovir mostró ser significativo al relacionarlo con anemia y anemia

severa. Observamos cierta tendencia de trimetoprim-sulfametoxazol para producir anemia, sin embargo el resultado no mostró ser significativo ($p= 0.08$), aún así, este medicamento mostró una fuerte relación con anemia severa ($p<0.001$). No existen estudios en pacientes trasplantados renales que reporten esta asociación.

El uso de IECA no se relacionó con anemia y el tratamiento con ARA II mostró solo tendencia para presentarla ($p=0.08$). Los estudios reportados en adultos por Vanrenteghem y por Winkelmayr, señalan a estos medicamentos y a la presencia de anemia con alta asociación; sin embargo, hay estudios que no encuentran diferencia como el de Petrone y Al-Khoury.(20,23)

Se ha visto un descenso de filtrado glomerular de 1.66 ± 6.51 ml/min/1.73 m² por año, lo que posiciona al paciente trasplantado renal en evidente riesgo para el desarrollo de anemia y otras complicaciones. De acuerdo a la clasificación KDIGO para la ERC, el 54% de nuestros pacientes se encuentra en el estadio II. Sinha y cols, reportan 66% de niños en estadio III de ERC al año de trasplante.(5)

CONCLUSIONES

- La prevalencia de anemia en pacientes trasplantados renales en la UMAE Hospital de pediatría en Centro Médico Nacional de Occidente, es de 27%.
- La anemia severa se observa en el 3% de la población estudiada.
- Los factores relacionados con la anemia postrasplante son: el antecedente de disfunción del injerto renal, antecedente de rechazo inmunológico, edad y talla del receptor, uso de valganciclovir y la función del injerto representada por creatinina sérica actual y depuración de creatinina.
- Los factores relacionados con anemia severa son: el antecedente de rechazo, edad del donador, uso de valganciclovir o de trimetoprim-sulfametoxazol.
- La media de depuración de creatinina es de 75 ml/min/1.73 m². El 78% de los pacientes se encuentran en estadio II o más avanzado.

BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the evaluation and management in Chronic Kidney Disease. Vol 3, January (1) 2013.
2. AVNER, Ellis D. Pediatric Nephrology. Sixth edition. Berlin, Springer, 2009. 1629-1661.
3. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies NAPRTCS 2010. Annual Transplant Report. 1-10.
4. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease (2006) American Journal of Kidney Disease, vol 47, No 5, Suppl 3 (may) S110-S116
5. Sinha R, Saad A, Marks S (2010) Prevalence and complications of chronic kidney disease in paediatric renal transplantation: a K/DOQI perspective. Nephrol Dial Transplant, 25: 1313-1320
6. Baizabal RO, Morales-Buenrostro LE. Anemia en receptores de trasplante renal. Rev Mex de Trasp 2012; 1: 29-37
7. Freiberg M, Chiurciu RC, Eckhardt A, Douthat W. Factores asociados y consecuencias clínicas de la anemia post trasplante renal. Medicina (Buenos Aires) 2013; 73:136-140
8. 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:S1-S155
9. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey (TRESAM). Am J Transplant 2003; 3: 835-845
10. Einollahi B, Rostami Z, Teimoori M, Beiraghdar F. Late anemia in pediatric kidney transplant recipients: prevalence and risk factors. Nephro-urolog Mon. 2011;3(3):172-176.
11. Kausman J, Powell H, Jones C (2004) Anemia in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol 19:526-530
12. Galutira P, Del Rio M. Understanding renal posttransplantation anemia in the pediatric population. Pediatric Nephrol 2012; 27:1079-1085

13. Imoagene-Oyedede 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
14. Torregrosa JV, Clesa P, Moreno A, Campistol JM. Influencia del hiperparatiroidismo secundario en el curso post-trasplante renal. *Nefrología* 1998; 2: 25-31
15. EBPG Expert Group on Renal Transplantation (2002) European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long term management of the transplant recipient. IV.9.1. Haematological complications. *Nephrol Dial transplant* 17 (Suppl 4):48
16. Update of the National Kidney Foundation (NFK) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (2007) Clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in CKD
17. Yorgin P, Belson A, Sánchez J, Al Uzri A, Sarwal M, Bloch D, (2002) Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Am J kidney Dis* 40:1306-1318
18. Abbud-Filho M, Adams P, Alberú J, Cardella C, Chapman J, Cochat P, Cosío F, Danovitch G, Davis C, Gaston R, Humar A (2007) A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipients. *Transplantation* 83:S1-S22
19. Mitsnefes M, Subat-Dezulovic M, Khoury P, Goebel J, Strife CF (2005) Increasing incidence of post-kidney transplant anemia in children. *Am J Transplant* 5:1713-1718
20. Al-Khoury S, Shah N, (2006) Post Transplantation anaemia in adult and paediatric renal allograft recipients – Guy's Hospital experience. *Nephrol Dial Transplant*, 21:1974-1980
21. Winkelmayr 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
22. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late posttransplant anemia in adult renal transplant recipients, An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002; 2: 429-435

23. Petrone H, Arriola M, Taylor L, Bruzzone M, Chiurchu C, Schiavelli R (2010) National Survey of Anemia Prevalence After Kidney Transplantation in Argentina. *Transplantation proceedings*, 42, 288-290
24. Sezer S, Ozdemir F, Tural E, Bilgic A, Haberal M (2006) Prevalence and etiology of anemia in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*, 38, 537-540
25. Martínez G, Ortiz J, Remes J, Méndez M, Budar L, García V (2010) Prevalencia y predictores de anemia postrasplante a un año en pacientes adultos de trasplante renal: experiencia en un centro médico. *Nefrología Mexicana*, 31, 2:45-49
26. Schwartz G J. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009 March; 20(3):629-637
27. Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:54-58
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) transplant work group. KDIGO clinical practice guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Vol 2, issue 4, August (2) 2012
29. Romero R, Alonso A, Amenabar J.J, Caparros S. Etiopatogenia, prevalencia y factores de riesgo de la anemia del trasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2011; 2(2): 3-7
30. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259–263.
31. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1)

ANEXO 1

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Nombre:			
Numero de seguridad social:			
Edad:			Género:
Talla:	Peso:		IMC:
Hemoglobina:	Hematocrito:		
Anemia:			Anemia severa:
Etiología de la ERC:	Glomerular		Urológica
	Miscelánea		No determinada
Edad de donador:			Tipo de donador:
Tiempo de trasplante:			Numero de trasplante:
Grupo sanguíneo del receptor:			Antígenos HLA compatibles:
Disfunción de injerto:			Numero:
Causas de disfunción:	Rechazo		Infección
	Deshidratación		Otras
Rechazos:	Si	No	Numero:
Inmunosupresión:			
Creatinina actual:			
Depuración de creatinina:			
Uso de IECA			Uso de TMP SMX
Uso de ARA II			Uso de valganciclovir
Determinación de cinética de hierro			
Uso de EPO:			Dosis EPO:

ANEXO 2

Categoría de VFG	VFG (ml/min/1.73m²)	Condición
I	≥ 90	Normal o alta
II	60-89	Leve disminución
III a	45-59	Disminución leve a moderada
III b	30-44	Disminución moderada a severa
IV	15-29	Disminución severa
V	<15	Falla renal

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management in Chronic Kidney Disease

ANEXO 3

Edad	Hemoglobina
0.5 a 5 años	< 11.0 g/dL
5 a 12 años	< 11.5 g/dL
12 a 15 años	< 12 g/dL
>15 años	Masculinos: < 13 g/dL Femeninos: < 12 g/dL

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease