



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**"IMPACTO DE LA ANEMIA DEL PRIMER MES DEL TRASPLANTE
RENAL COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA
PÉRDIDA DEL INJERTO. ESTUDIO DE COHORTE"**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA

PRESENTA

LAURA DEL CARMEN FUENTES MÉNDEZ

TUTOR DE TESIS

DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ



CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

- 1. Introducción**
 - a. Marco teórico
 - b. Justificación
 - c. Planteamiento del Problema
- 2. Hipótesis**
- 3. Objetivos**
- 4. Pacientes y métodos**
 - a. Población de estudio
 - b. Tipo de estudio
- 5. Definición operacional de variables**
 - a. Variable dependiente
 - b. Variables independientes
- 6. Análisis Estadístico**
- 7. Resultados**
- 8. Discusión**
- 9. Conclusiones**
- 10. Bibliografía**

IMPACTO DE LA ANEMIA DEL PRIMER MES DEL TRASPLANTE RENAL COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA PÉRDIDA DEL INJERTO. ESTUDIO DE COHORTE

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante renal constituye el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada ya que se asocia con una mayor supervivencia del paciente, una mejor calidad de vida y un coste menor que el tratamiento sustitutivo con diálisis¹. Los registros existentes en distintos países han confirmado una progresiva mejoría de los resultados del trasplante renal a corto plazo. Sin embargo, la evaluación de los resultados a largo plazo ha sido difícil de interpretar, ya que hay reportes contradictorios.²

La disfunción del injerto es el resultado de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, las causas de pérdida del injerto a largo plazo es en primer lugar la nefropatía crónica del injerto (CAN), un proceso que se caracteriza por vasculopatía, atrofia tubular y fibrosis intersticial.⁴ La segunda causa de pérdida del injerto, es la muerte del paciente con injerto funcionante, que en la mayoría de los casos es asociado con patología cardiovascular. Ambas causas comparten mecanismos etiopatogénicos comunes, debido a que los factores de riesgo cardiovascular juegan un papel fundamental en el desarrollo de ambas patologías. A los factores de riesgo clásicos, hoy en día debemos añadir la disfunción endotelial, la que ha demostrado dar lugar a una pérdida de injerto de 3 a 5% de forma anual.^{3,5}

La disminución en el filtrado glomerular entre los 3 meses y 1 año son también predictivas de la pérdida del injerto, por lo tanto, el retardo en la función renal es un importante factor pronóstico a largo plazo. Los valores de creatinina al año y las variaciones de la misma son los factores que mejor se correlacionan con la sobrevida del injerto renal.⁶

En el momento del trasplante, los agentes estimulantes de eritropoyesis (ESA) y la suplementación con hierro se interrumpen de forma habitual debido a que se espera una restauración de la función renal, sin embargo, la recuperación de la función renal puede ser parcial o retrasada, aunado con la pérdida de sangre relacionada con la intervención

quirúrgica. Por consiguiente, los trasplantados deben considerarse de alto riesgo de anemia en el período inmediatamente posterior al trasplante.⁷

Hasta el 30% de los receptores de trasplante renal tienen anemia, independientemente del tiempo transcurrido desde el trasplante⁸. En el postoperatorio temprano, la anemia es consecuencia de la incapacidad del injerto para generar suficiente eritropoyetina y por fármacos que pueden inhibir la eritropoyesis de la médula ósea.⁷⁻⁹ En tanto, el postrasplante tardío, la anemia se ha atribuido a la disfunción del injerto, inmunosupresores, antivirales, infecciones y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.⁵⁻⁶ A pesar de los pocos informes, el impacto de la anemia postrasplante (PTA) en la supervivencia del paciente, del injerto y la tasa de rechazo agudo no ha sido ampliamente estudiado¹⁰. Se ha demostrado que, en los trasplantados, la anemia predice significativamente la mortalidad y el fracaso del injerto durante el seguimiento a los 4 años^{11,12}, planteando la posibilidad de que la anemia contribuya a CAN con la consecuente disminución de la supervivencia del injerto.¹²

El impacto que la anemia tiene en el sistema cardiovascular conduce a una hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva, lo que puede contribuir al aumento de eventos cardiovasculares¹⁰, se han utilizado varios puntos de corte para definir la anemia postrasplante, pero el límite de la hemoglobina (Hb) por debajo de 11 g/dL es el valor actual objetivo para el tratamiento de la anemia de acuerdo con la Fundación Nacional del Riñón (NKF)¹²⁻¹³ constituyéndose de esta manera en el umbral mínimo en todas las definiciones. Sin embargo, cualquier evaluación de anemia también debe incluir a los pacientes con niveles de Hb corregidos con éxito por agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) o la transfusión sanguínea.

Adicionalmente, la anemia puede conducir a otros resultados adversos, como deterioro de la cognición, reducción de la calidad de vida y de la capacidad de realizar ejercicio en pacientes con ERC y ERC terminal (ERCT)¹⁴⁻¹⁵

La PTA, se clasifica en aguda (dentro de los primeros seis meses tras el trasplante renal) y crónica (después de seis meses del trasplante renal).¹⁹ Se ha demostrado que la prevalencia de PTA es entre 20-80%⁽¹⁹⁻²¹⁾ y que se asocia con un aumento de la mortalidad a los 4 años (18% vs 10%), mayor riesgo de rechazo agudo (24% vs 12%) y de pérdida del

injerto a los 4 años (17% vs 6%)²², así como a la disminución de la capacidad cognitiva y la calidad de vida.²³ La incidencia de PTA, que aumenta con el tiempo posterior al trasplante, está directamente proporcional con el nivel de creatinina en la sangre.²⁴ Cuando el nivel de creatinina sérica se eleva por encima de 2 mg/dl, mayor es la incidencia de PTA.²⁵ (Tabla 1)²⁹

Tabla 1. Resumen de las diversas publicaciones sobre PTA

Autores	Lugar	Año	Pacientes	Definición de anemia	Prevalencia
Saito <i>et al.</i> ³⁰	Japón	1998	60	Hb <12.8g/dl hombres y 11.5 g/dl mujeres	20% en cualquier punto
Yorgin <i>et al.</i> ³¹	EE.UU.	2002	128	Hto < 33%	30% en cualquier punto del estudio, 26% a los 5 años
Vanrenterghem <i>et al.</i> ³²	Europa	2003	4263	Hb ≤13g/dl hombres y ≤12g/dl mujeres	38.6% (8.5% con anemia grave)
Winkelmayer <i>et al.</i> ³⁰	EE.UU.	2004	374	Hto <33%	28.6% en cualquier punto
Turkowski-Duhem <i>et al.</i> ³⁴	Francia	2005	92	Hb <13g/dl hombres y <12g/dl mujeres	35.5 y 25% a los 6 y 12 meses
Winkelmayer <i>et al.</i> ²²	Austria	2006	825	Hto <33%	41.1% en cualquier punto
Imoagene-Oyedeji <i>et al.</i> ³⁵	EE.UU.	2006	626	Hb <12 g/dl	40 y 20.3% a los 3 y 12 meses
Al-Khoury <i>et al.</i> ³⁶	Londres	2006	878	Hb <13g/dl hombres y <12g/dl mujeres	45.3% en cualquier punto
Shah <i>et al.</i> ³⁷	Londres	2006	1511	Hb <13g/dl hombres y <12g/dl mujeres	45.6% en cualquier punto
Sezer <i>et al.</i> ³⁸	Turquía	2006	229	Hb <13g/dl hombres y <12g/dl mujeres	41.5, 35.3 y 93.2% a los 3,5 y 10 años, respectivamente
Ott <i>et al.</i> ³⁹	Alemania	2008	207	Hb ≤13g/dl hombres y ≤12g/dl mujeres	37.7% en cualquier punto
Kolonko <i>et al.</i> ⁴⁰	Polonia	2009	385	Hb <13g/dl hombres y <12g/dl mujeres	30.4% en cualquier punto
Einollahi <i>et al.</i> ⁴¹	Irán	2011	2713	Hb ≤13g/dl hombres y ≤12g/dl mujeres	52.7% en cualquier punto
Petrone <i>et al.</i> ⁴²	Argentina	2011	458	Hb ≤13g/dl hombres y ≤12g/dl mujeres	42.25% a 1 año
Poesen <i>et al.</i> ⁴³	Bélgica	2011	391	Hb ≤13g/dl hombres y ≤12g/dl mujeres	79.9% a los 3 meses
Jones <i>et al.</i> ⁴⁴	EE.UU.	2012	530	Hb ≤13g/dl hombres y ≤12g/dl mujeres	49.2 y 44.3% a 1 y 2 años
Elsayed <i>et al.</i> ⁴⁵	Arabia Saudita	2012	200	Hb <13g/dl hombres y <12g/dl mujeres	74 y 45% a los 3 y 6 meses

La fisiopatología de la anemia postrasplante renal es multifactorial (tabla 2)³⁰. La Hb es la principal proteína eritrocitaria que contiene hierro, transporta el oxígeno de los pulmones a otros tejidos para permitir la respiración celular. La producción de eritropoyetina (EPO), por fibroblastos peritubulares, está en relación con la oxemia. En la anemia, la disminución del transporte de oxígeno causa hipoxia tisular a través de la activación del factor inducible por hipoxia.^{26,27}

Esta clásica respuesta de hipoxia, está deteriorada en pacientes con insuficiencia renal, ya que el riñón es el sitio principal de la producción de eritropoyetina en condiciones fisiológicas e hipóxicas.²⁸

Tabla 2. Mecanismos de la PTA

-Disminución de la producción de glóbulos rojos	- Enfermedad infiltrativa de la médula
-Aplasia inducida por fármacos	- Aumento de la destrucción de los RBC
-Inmunosupresión	- Hemólisis inmune-mediada
ATG, Azatioprina, MMF, Sirolimus	- Síndrome de linfocitos de pasajeros
-Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona	- Inmunosupresión
IECA, Bloqueadores de receptor de angiotensina	ATG, Inmunoglobulina intravenosa
-Agentes antimicrobianos	- Anemia hemolítica migroangiopática
Ganciclovir, Trimetoprim-sulfametoxazol	- Tacrolimus, Ciclosporina, Sirolimus
-Deficiencia de eritropoyetina	- Hemólisis no inmune
-Disfunción de aloinjerto	- Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
-Resistencia a la eritropoyetina	- Dapsona
-Deficiencia de hierro	- Trimetoprim-sulfametoxazol
-Hiperparatiroidismo	- Hemoglobinopatías
-Infecciones	- Pérdida de glóbulos rojos
Parvovirus B19, Citomegalovirus, EBV, VIH	Evento quirúrgico, gastrointestinal
-Deficiencia de folato y B12	Flebotomía frecuente

El patrón habitual de anemia postrasplante consiste en la disminución de los niveles de Hb durante los primeros meses después de TR (anemia temprana), aumento aproximadamente al año y posteriormente, una segunda disminución que coincide con el deterioro de la función del injerto (anemia tardía).⁴⁻⁵ Varios factores pueden determinar el desarrollo de la anemia temprana como son la pérdida de sangre durante la cirugía y la baja producción de eritropoyetina por el injerto que no comienza a sintetizar eritropoyetina hasta que alcanza una función renal adecuada.⁶⁻⁷

La deficiencia de hierro también puede inducir o agravar la anemia preexistente⁸. Otros factores son el uso de inmunosupresores como azatioprina, mofetil micofenolato o sirolimus, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de receptores de angiotensina (ARB), alteraciones en la homeostasis del hierro o edad del receptor y del donante⁹. La PTA se ha asociado con aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como deterioro o pérdida de la función del injerto.

Sin embargo, la evidencia en este sentido es contradictorio, sin que exista consenso sobre su manejo^{5,10} Los objetivos de la terapia para la PTA deben ser restaurar la producción de EPO, mantener la Hb en un nivel adecuado, mejorar la supervivencia del injerto renal y tratar trastornos cardiovasculares subyacentes.²⁷

La anemia en la nefropatía crónica del injerto puede acelerar la disminución de la función renal limitando el suministro de oxígeno a los tejidos, particularmente al tubulointersticio¹⁶. A su vez, la hipoxia contribuye a la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que añade daño al tejido renal e induce la liberación de células inflamatorias al intersticio¹⁷. La hipoxia crónica y el estrés oxidativo son estímulos profibrogénicos para las células tubulares y los fibroblastos intersticiales¹⁸, que progresan a ERC¹⁷. En los receptores de trasplante, el daño hipóxico puede ser potenciado por el uso de inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina, y por la presencia concomitante de insuficiencia cardíaca congestiva que reduce el flujo sanguíneo renal.

La disfunción crónica del injerto crónico después del primer año tras el trasplante es secundaria a la nefropatía crónica del injerto (CAN), toxicidad por fármacos, glomerulopatías recurrentes y/o de novo, infecciones por poliovirus (BK) y rechazo agudo tardío (tabla 3).²⁹

Tabla 3. Causas de disfunción tardía del injerto	
Falla renal aguda en el periodo tardío postrasplante	Pérdida del Injerto Tardía
Prerenal	Disfunción Crónica del injerto
Disminución del volumen circulante	Nefropatía Crónica del injerto
Falla cardíaca y hepática	Toxicidad por inhibidores de calcineurina
Estenosis de la arteria renal	Nefropatía por Poliovirus (BK)
Fármacos	Glomerulopatía de novo y/o recurrente
Inhibidores de calcineurina	Rechazo crónico
IECA/ARA, AINES	Rechazo agudo
Renal	Muerte del paciente con injerto funcionante
Infecciones de vías urinarias y/o pielonefritis	Enfermedad cardiovascular
Rechazo agudo	Complicaciones infecciosas
Nefritis intersticial, Necrosis tubular aguda	Malignidad
Glomerulopatía de novo/recurrente	Otros
Postrenal	
Hidronefrosis	

La CAN, es una alteración de la función del injerto que se produce al menos 3 meses después del trasplante, independientemente del rechazo, toxicidad por inhibidores de calcineurina, las características inmunes y no inmunes a menudo coexisten. Por lo tanto, la CAN define prácticamente un diagnóstico histológico que es caracterizado por fibrosis intersticial y atrofia tubular, engrosamiento de la íntima y lesiones glomerulares

variables^{32,33}. Las características clínicas que lo acompañan incluyen una elevación gradual de creatinina sérica, hipertensión y proteinuria leve a moderada (1 a 3 g/24 h)^{18,31}

Las lesiones histológicas de la nefropatía crónica del injerto están presentes hasta en 94% de los injertos a los 12 meses postrasplante^{15,35,37} junto con las características clínicas señaladas, está asociada con una morbilidad y mortalidad significativas y es la principal razón para el regreso a TRR posterior al trasplante³⁸.

El gold standard para evaluar el injerto renal es el análisis histológico, utilizado tanto para diagnóstico como pronóstico. Se puede realizar en una rutina o biopsia de protocolo, al día 0 y día 30 o 3 meses o 1 año. También, se puede realizar por proteinuria de novo o disminución de la función renal³⁶. Lesiones fibróticas, glomerulares, túbulointersticiales y el daño vascular en la biopsia cero es predictora de la función del injerto³⁹.

En biopsias posteriores a los 3 meses²⁸, 6 meses²⁹, 1 año³³ y 2 años, lesiones crónicas como glomerulopatía crónica del injerto (cg), fibrosis intersticial (ci) y atrofia tubular (ct) utilizadas en la clasificación de Banff son predictoras de la función renal⁴⁰.

Un estudio en el que se comparó la presencia de fibrosis intersticial vs fibrosis con inflamación en biopsias de injerto posterior a un año del trasplante, reportó a la presencia de fibrosis con inflamación como predictor de disfunción del injerto⁴¹; lo cual sugiere la necesidad de identificar los marcadores tempranos de las lesiones que promueven la fibrosis a largo plazo y por consiguiente pérdida del injerto.

Por otro lado, la anemia es una complicación tratable que se encuentra asociada de manera independiente con la mortalidad y falla del injerto en los pacientes trasplantados. El mejor entendimiento de la historia natural de la anemia entre los candidatos a trasplante y los receptores de trasplante renal, así como los factores de riesgo asociados a la presencia de esta, permitirán dar tratamiento óptimo y oportuno, con el objetivo de mejorar la enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes de alto riesgo.

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la presencia de anemia del primer mes del trasplante renal como factor de riesgo independiente para pérdida del injerto.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios sugieren la asociación entre la presencia de anemia postrasplante con deterioro de la función renal y glomerulopatía crónica del injerto con mayor desarrollo de fibrosis tubulointersticial y pérdida del injerto. En nuestra población se desconoce la prevalencia de la anemia postrasplante sin que hasta ahora se haya evaluado tanto parámetros clínicos como histológicos en el deterioro de la función del injerto renal que condicionarían mal pronóstico para la sobrevida del paciente y el injerto a largo plazo.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Existe una correlación entre la hipoxia tisular y el grado de anemia en los pacientes posterior a trasplante renal. Debido a la probable asociación de la anemia postrasplante con el deterioro de la función del injerto es de importancia conocer en nuestra población (pacientes con alta prevalencia de anemia) cual es el impacto que la anemia tendría en la función renal a un año de seguimiento.

Dilucidar el impacto de la anemia en la función renal y sobrevida del injerto, permitirá establecer medidas para mejorar las condiciones clínicas de nuestros pacientes con la intención de prevenir desenlaces de mal pronóstico (regreso a diálisis, insuficiencia cardiaca, mortalidad), para evitar la presencia de la misma durante los primeros 12 meses postrasplante.

2. HIPÓTESIS

Si la presencia de anemia temprana (1º mes), se encuentra asociada con deterioro de la función renal a los 12 meses, y esto a su vez con peor pronóstico histológico en el injerto al año del trasplante, entonces los pacientes que al primer mes posterior al trasplante presenten una correlación positiva ($r > 0.6$) entre las concentraciones séricas de hemoglobina < 10 mg/dl; al año de seguimiento presentarán un deterioro $> 10\%$ en la función renal (tasa de filtrado glomerular, proteinuria), mayor daño a nivel histológico (fibrosis y atrofia tubular) así como mayor frecuencia de datos incipientes de glomerulopatía crónica del injerto en comparación con los pacientes que presenten niveles de hemoglobina > 10 mg/dl al primer mes.

3. OBJETIVOS

3.1 General

Evaluar el impacto de asociación las concentraciones séricas de hemoglobina y el grado de fibrosis en la biopsia cero y de seguimiento sobre la sobrevida del injerto.

3.2 Específicos

- Comparar variables bioquímicas, clínicas e histológicas basales vs al año de seguimiento de los sujetos sometidos a trasplante renal.
- Identificar variables predictoras (edad del donador, tiempo de isquemia fría, tipo de inmunosupresión) de mal pronóstico en sobrevida del injerto.
- Determinar la fuerza de asociación entre la presencia de anemia y la presencia de hospitalizaciones e infecciones.
- Establecer el impacto a corto plazo de la anemia en la sobrevida del paciente trasplantado.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte, retrospectivo analítico, en que se evaluó en biopsia cero y de seguimiento de injerto renal, mediante la clasificación de Banff 2013, los datos de cronicidad (fibrosis tubulointerstitial, atrofia tubular, engrosamiento de la íntima) y su correlación con los niveles de hemoglobina al momento de ambas mediciones, función renal y sobrevida del injerto de pacientes trasplantados de agosto de 2012 a mayo de 2016 del servicio de Trasplantes del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Figura ###

4.2 TAMAÑO DE MUESTRA

El cálculo de tamaño de muestra se realizó con el programa estadístico G Power 3.1 empleando un test de t para diferencia de promedios en grupos independientes, se consideró un intervalo de confianza del 95% y una probabilidad de error de menos de 0.05. para el cálculo de muestra se emplearon la diferencia de medias de creatinina reportados por Galeano, et al⁹ con un tamaño del efecto de 0.85, considerando lo anterior el tamaño mínimo de muestra es de 62 sujetos (Figura 1)

Se incluirán expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de selección y que cuenten con al menos el 95% de la información que se evaluará en este estudio.

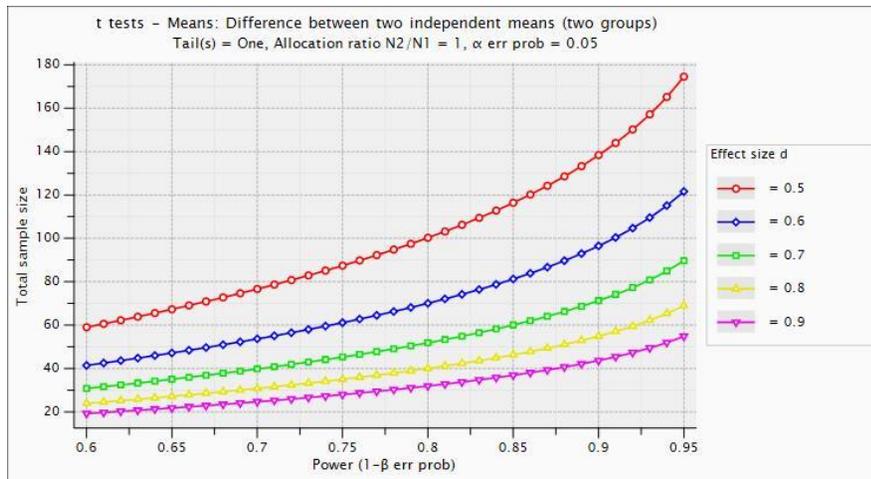


Figura 1. Cálculo de tamaño de muestra

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Expedientes de pacientes trasplantados renales de agosto de 2012 a mayo de 2016 de donador vivo o fallecido del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

4.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Expedientes de pacientes trasplantados de donador vivo o fallecido que cuenten con biopsia cero y de seguimiento.
- b) Expedientes de pacientes que cuenten con expediente completo.
- c) Expedientes de pacientes que tengan seguimiento por lo menos 12 meses.
- d) Expedientes de pacientes con edad de 18 años o más.

4.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Expedientes de pacientes en los que se identifique trastorno hematológico que condicione anemia (talasemia, hemoglobinopatía).
- b) Expedientes de pacientes que no cuenten con seguimiento.

4.3.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Expedientes de pacientes que tengan menos del 95% de la información que se requiere para la realización de este estudio.

5. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable de interés	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida	Codificación
Edad	Años de vida cumplidos al ingreso	Cuantitativa continua	Años	No aplica
Sexo	Condición de acuerdo a genero	Cualitativa nominal	No aplica	0: Hombre 1: Mujer
Terapia de reemplazo renal	Pacientes con función renal menor de 15ml/min/1.73m ² que necesiten diálisis o hemodiálisis	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Hemoglobina	Valor de hemoglobina plasmática	Cuantitativa continua	mg/dl	No aplica
Creatinina	Valor de creatinina sérica	Cuantitativa continua	mg/dl	No aplica
Tasa de Filtrado Glomerular	Calculada usando la fórmula de CKD-EPI que expresa la cantidad de mililitros/minuto ajustado a superficie corporal que siguen depurando los riñones de una persona	Cuantitativa continua	ml/min/1.73m ²	No aplica
Proteinuria	Presencia de proteína en la orina en cantidad superior a 150 mg en la orina de 24 horas	Cuantitativa continua	mg/24 hrs	No aplica
Uso de Agente estimulante de eritropoyesis	Uso de agente estimulante de eritropoyesis como eritropoyetina para mejorar los niveles de hemoglobina	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Transfusión sanguínea	Transferencia de la sangre o un componente sanguíneo de una persona a otra (receptor)	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Causas de IRCT	Enfermedad que origina una disminución progresiva del filtrado glomerular y reducción de la masa renal con retención de productos de desecho nitrogenado y alteración del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.	De acuerdo a la enfermedad		1: Diabetes mellitus 2: Hipertensión arterial 3. Causa desconocida 4. Glomerulopatías 5. Enfermedad Renal Poliquística

Diabetes mellitus	Síndrome metabólico alterado, caracterizado por una glucosa plasmática de 126 mg/dl o mayor después de un ayuno de 8 horas o cifras de 200 mg/dl dos horas después de 75 g de glucosa administrados por vía oral. (Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care 2001)	Nominal	Sí/No	0: No 1: Si
Hipertensión arterial sistémica	Determinación en más de dos ocasiones de cifras de presión arterial mayor de 140/90. (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003).	Nominal	Sí/No	0: No 1: Si
Tipo de trasplante	Proceso a través del cual se adquiere el riñón donado. Siendo el donador relacionado aquel que tiene un vínculo de consanguinidad directa, como padre, madre o hermano.	Cualitativa nominal	No aplica	1: Donador Vivo 2. Donador Fallecido
Hemorragia posterior al trasplante	Lesión que desencadena una pérdida de sangre, de carácter interno o externo, posterior a evento quirúrgico	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Función retardada del injerto	Requerimiento de sesión de hemodiálisis los 7 primeros días posterior a trasplante	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Rechazo	Es un proceso en el cual el sistema inmunitario del receptor de un trasplante ataca al órgano o tejido trasplantado ya sea hiperagudo (al momento de trasplante), mediado por anticuerpos, mixto celular	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Hallazgos biopsia cero	Hallazgos histopatológicos que se encuentran en la biopsia cero (al momento o en las siguientes 24 horas posterior al trasplante renal)	Cualitativa nominal		0: Sin lesiones 1: Necrosis Tubular Aguda 2. GEFyS 3.Hipopoperfusión

Fibrosis	Desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo, en este caso en la médula renal	Cualitativa ordinal	Porcentaje	0: Menos del 10% 1: Del 10-25% 2: Del 25-50% 3: Más del 50% 4: No valorable
Anemia de inicio temprano	Nivel sérico de hemoglobina <10.5 mg/dl al primer mes posterior al trasplante	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Toxicidad por inhibidores de calcineurina	Se manifiesta por afectación progresiva e irreversible de la función renal. A nivel histológico se han descrito diversas lesiones, como arteriopatía, fibrosis intersticial en bandas, atrofia tubular, y en casos graves microangiopatía trombótica,	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Pérdida del injerto	Regreso a diálisis y/o nefrectomía del injerto renal	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Muerte	Pérdida de la vida del paciente	Cualitativa nominal	Si/No	0: No 1: Si
Causa de muerte	Etiología de defunción del paciente	Cualitativa nominal		0: Infecciones 1: Cardiovascular 2: Neoplasia 3. Asociadas a ERCT (Hipercalemia, EAP)

6. DESCRIPCIÓN DE LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y METODOLOGÍA REQUERIDA

6.1 OBTENCIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS

Se recabaron datos del expediente clínico de cada paciente, así como del diagnóstico histológico en ambas biopsias (cero y de seguimiento) del archivo clínico de la Unidad de Trasplantes 310T.

6.2 LUGAR DE TRABAJO

La revisión de expedientes se realizó en el servicio de Trasplantes del Hospital General de México "Eduardo Liceaga O. D."

6.3 MEDICIONES

En todos los participantes se recabaron los siguientes datos: edad, género, creatinina, albúmina, tasa de filtrado glomerular estimada por depuración de creatinina de 24 horas, proteinuria de 24 horas, índice proteinuria/creatinuria, niveles de hemoglobina, porcentaje de fibrosis en histología renal, esquema de inmunosupresión en ambas mediciones.

6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizó con el programa estadístico SPSS v.22 con estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. Se aplicó promedio y desviación estándar para variables continuas, con prueba de t de Student, y prueba de X^2 para variables nominales, considerando un valor de $p < 0.05$, con IC 95% como estadísticamente significativa.

Se analizó con regresión logística en las biopsias cero y de seguimiento con los valores de hemoglobina, considerando un IC al 95%, y un valor $p < 0.05$ y regresión logística para evaluar el tamaño del efecto entre la correlación de los niveles de hemoglobina y la función del injerto.

7. RESULTADOS

Características demográficas y basales

De un total de 234 pacientes trasplantados del 01 de marzo de 2009 al 30 de junio de 2016 en el servicio de Trasplantes del Hospital General de México, la población en estudio consistió en 64 pacientes (Figura 2), las características basales de la población se muestran en la Tabla 4.

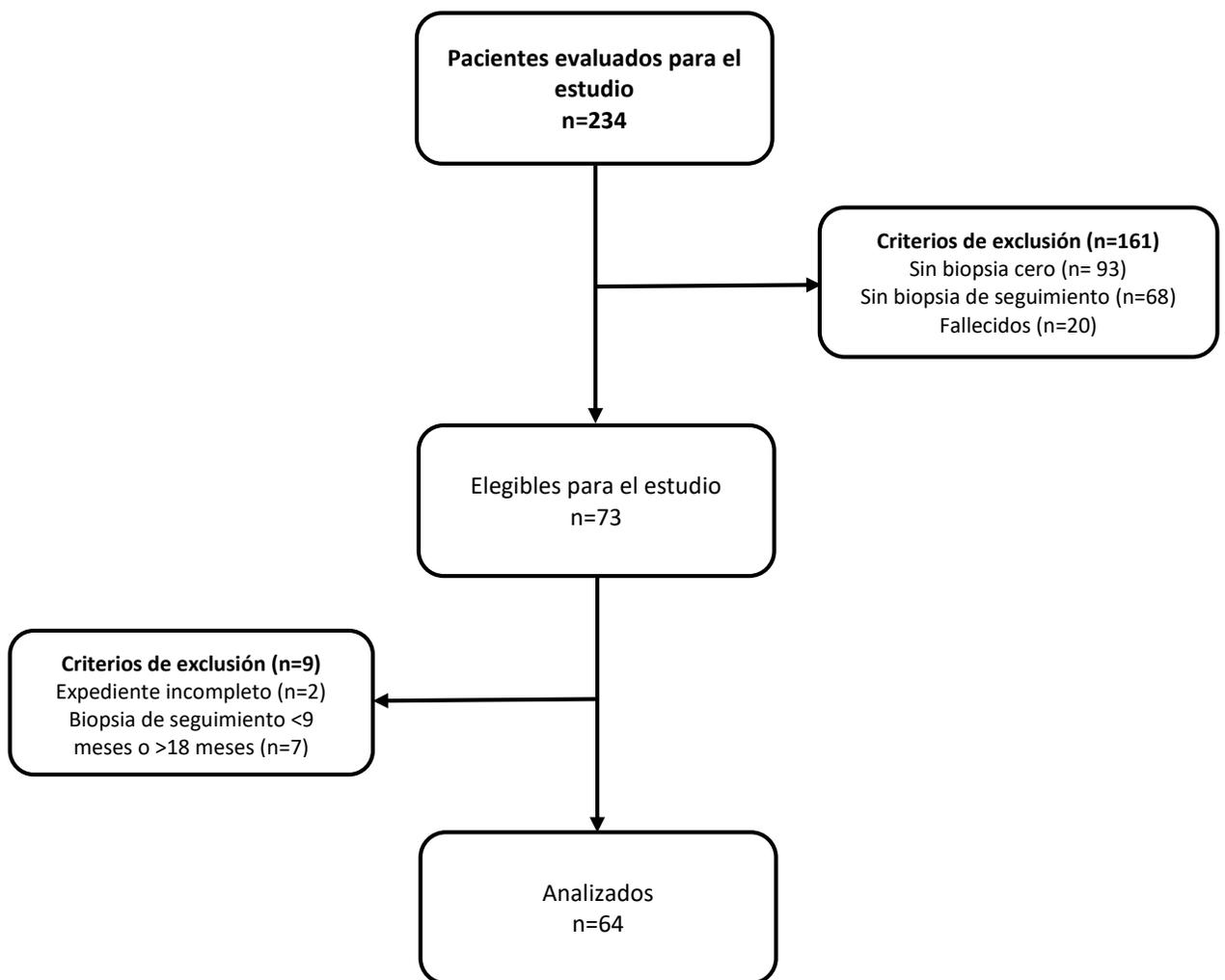


Figura 2. Distribución de la población.

TABLA 4. Características basales de la población

	Total (n=64)	Anemia temprana (n=16)	Sin anemia (n=48)	P
Edad receptor (años), X±DE	28.34 ± 9.52	32.81 ± 13.91	26.85 ± 7.11	0.29
Género masculino (%)	34 (53.1)	8 (50)	26 (54.2)	0.77
IMC, X±DE	22.45 ± 3.46	22.24 ± 3.50	22.53 ± 3.48	0.77
Tiempo en diálisis (meses), mediana (Q1, Q3)	24.09 (6, 31.2)	14.5 (5, 54.7)	10 (6.25-24)	0.44
Tipo de modalidad (%)				
Hemodiálisis	44 (68.8)	7 (43.8)	37 (77.1)	0.029
Diálisis Peritoneal	19 (29.6)	9 (56.3)	10 (20.8)	0.017
Sin diálisis	1 (1.6)	0	1 (2.1)	0.56
Comorbilidades (%)				
Hipertensión Arterial	63 (98.4)	16 (100)	47 (97.9)	0.56
Diabetes Mellitus tipo 2	1 (1.6)	0	1 (2.1)	0.56
Obesidad	15 (23.4)	3 (18.8)	12 (25)	0.61
Dislipidemia	1 (1.6)	0	1 (2.1)	0.56
Otras	3 (4.7)	1 (6.3)	2 (4.2)	0.75
Etiología de ERC (%)				
Desconocida	50 (78.1)	11 (68.8)	39 (81.3)	0.48
Nefropatía diabética	1 (1.6)	1 (6.3)	0	0.56
Hipertensión Arterial	6 (9.4)	2 (12.5)	4 (8.3)	1.0
Glomerulopatías	5 (7.8)	1 (6.3)	4 (8.3)	0.78
ERPA	2 (3.1)	1 (6.3)	1 (2.1)	1.0
Alteraciones cardiovasculares (%)				
Hipertrofia Ventricular Izquierda	41 (64.1)	12 (75)	29 (60.4)	0.29
Hipertensión Pulmonar	42 (65.6)	11 (68.8)	31 (64.6)	0.76
Valvulopatías	38 (59.4)	9 (56.3)	29 (60.4)	0.77
Parámetros bioquímicos, X±DE				
Sodio (mmol/L)	139.2 ± 2.8	138.5 ± 3.2	139.4 ± 2.6	0.37
Potasio (mmol/L)	4.59 ± 0.53	4.68 ± 0.42	4.56 ± 0.56	0.43
Calcio (mmol/L)	8.97 ± 0.51	8.85 ± 0.51	9.01 ± 0.50	0.34
Fósforo (mmol/L)	5.95 ± 2.08	5.73 ± 2.13	6.02 ± 2.08	0.63
Albúmina (g/dl)	3.58 ± 0.62	3.23 ± 0.77	3.70 ± 0.51	0.008
CrS (mg/dl)	12.09 ± 4.64	12.51 ± 4.57	11.95 ± 4.71	0.68
jceGFR (CKD-EPI)	5.39 ± 2.80	4.54 ± 2.45	5.57 ± 2.91	0.32
Hemoglobina (g/dl), X±DE	9.58 ± 2.09	9.73 ± 1.55	9.54 ± 2.26	0.75
Uso de ESA (%)	61 (95.3)	16 (100)	45 (93.8)	0.31
Dosis de ESA, mediana (Q1, Q3)	8000 (8000-10000)	8000 (8000-8000)	8000 (8000-12000)	0.63
Transfusión Sanguínea (%)	43 (67.2)	10 (62.5)	33 (68.8)	0.64
Número de paquetes globulares previos a trasplante, X±DE	4.19 ± 4.92	3.60 ± 2.54	4.36 ± 5.45	0.67
Deficiencia de Hierro (%)	24 (37.5)	5 (31.3)	19 (39.6)	0.55

IMC: Índice de Masa Corporal, ERC: Enfermedad Renal Crónica, ERPA: Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante, CrS: creatinina sérica, eGFR: tasa de filtrado glomerular, ESA: Agente estimulante de eritropoyesis

Se realizó un seguimiento de 28.61 ± 11.41 meses, la población fue clasificada en: anemia temprana (al primer mes con cifras menores de 10.5 g/dl de Hb) y sin anemia ($Hb \geq 10.5$ g/dl,). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Hb, uso de agentes estimulantes de eritropoyesis o trasfusión sanguínea en los niveles basales de la población.

La tabla 5, presenta las características de durante el trasplante renal, el grupo con anemia temprana presentó mayor incidencia de hemorragia transoperatoria, gastrointestinal y retardo en la función del injerto, sin que el tipo de donador o el uso de inmunosupresión para inducción y/o mantenimiento influyera en los niveles de Hb de la población.

TABLA 5. Evaluación durante el trasplante renal

	Total (n=64)	Anemia temprana (n=16)	Sin anemia (n=48)	p
Edad del donador (años), X±DE	35.83 ± 10.72	37.88 ± 11.18	35.15 ± 10.59	0.38
Tipo de donador, %				
Vivo	50 (78.1)	10 (62.5)	40 (83.3)	0.16
Fallecido	14 (21.9)	6 (37.5)	8 (16.7)	0.16
Anticuerpos donador específico (%)	2 (3.1)	0	2 (4.2)	1.00
Tiempo isquemia fría (min), X±DE	274.4 ± 425.6	439.7 ± 516.9	219.3 ± 381.0	0.07
Complicaciones quirúrgicas, %	3 (4.7)	3 (18.8)	0	0.016
Hemorragia durante internamiento, %	4 (6.3)	4 (25)	0	0.002
Etiología de hemorragia (%)				
Intraoperatoria	12 (18.75)	12 (75)	0	0.000
Gastrointestinal	4 (6.25)	4 (25)	0	0.002
Transfusión sanguínea (%)	34 (53.1)	10 (62.5)	24 (50)	0.39
Paquetes globulares durante internamiento, X±DE	2.18 ± 1.58	2.70 ± 2.71	1.96 ± 0.75	0.21
Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (%)	17 (26.6)	7 (43.8)	10 (20.8)	0.07
Días de estancia en UCI, X±DE	6.35 ± 3.72	7.86 ± 5.08	5.30 ± 2.11	0.27
Terapia de inducción (%)				
Basiliximab	42 (65.6)	9 (56.3)	33 (68.8)	0.54
Timoglobulina	22 (34.4)	7 (43.8)	15 (31.3)	0.54
Función retardada del injerto (%)	14 (21.9)	7 (43.8)	7 (14.6)	0.015
Terapia de mantenimiento (%)				
Esteroides, MMF, CyA	13 (20.3)	4 (25)	9 (18.8)	0.85
Esteroides, MMF, Tac	51 (79.7)	12 (75)	39 (81.3)	0.85

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, MMF: mofetilmicofenolato, CyA: ciclosporina, Tac: Tacrolimus

Predictores de Anemia Temprana

Durante el trasplante renal y posterior al mismo se monitorizaron variables como transfusión de concentrados eritrocitarios, eventos de rechazo, infecciones y hospitalizaciones, el período de seguimiento fue similar en ambas poblaciones, encontrándose una mayor proporción de pérdida del injerto y regreso a terapia de reemplazo renal en el grupo con anemia temprana aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 6)

TABLA 6. Seguimiento posterior a trasplante renal

	Total (n=64)	Anemia temprana (n=16)	Sin anemia (n=48)	p
Seguimiento (meses), X±DE	28.61 ± 11.41	31.31 ± 14.76	27.71 ± 10.08	0.54
Trasfusión posterior a trasplante renal, %	5 (7.8)	3 (18.8)	2 (4.2)	0.06
Paquete globular posterior a trasplante renal, X±DE	3.00 ± 2.82	3.67 ± 3.78	2.00 ± 0.00	0.59
Uso de EPO, %	4 (6.3)	3 (18.8)	1 (2.1)	0.018
Dosis de EPO, (mediana, Q1, Q3)	3000 (2000-4000)	2000 (2000-4000)	4000 (4000-4000)	0.42
Tiempo de uso de EPO (meses), X±DE	2.75 ± 0.50	3.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	0.50
Deficiencia de hierro, %	4 (6.3)	2 (12.5)	2 (4.2)	0.23
Hipertensión, %	24 (37.5)	9 (56.3)	15 (31.3)	0.07
Rechazo, %	16 (25)	4 (25)	12 (25)	1.00
Número de eventos de rechazo, X±DE	1.06 ± 0.25	1.25 ± 0.50	1.00 ± 0.00	0.52
Infecciones, %	8 (12.5)	2 (12.5)	6 (12.5)	1.00
Tipo de infecciones, %				
Polioma o BK	5 (7.8)	1 (6.3)	4 (8.3)	0.78
Citomegalovirus	2 (3.1)	1 (6.3)	1 (2.1)	1.00
Parvovirus	1 (1.6)	0	1 (2.1)	0.56
Hospitalizaciones, %	42 (65.6)	14 (87.5)	28 (58.3)	0.035
Causa de hospitalización, %				
Procesos infecciosos	30 (46.9)	10 (62.5)	20 (41.7)	0.15
Eventos de rechazo	15 (23.4)	3 (18.8)	12 (25)	0.61
Lesión renal aguda	14 (21.9)	6 (37.5)	8 (16.7)	0.08
Síndrome anémico	1 (1.6)	1 (6.3)	0	0.56
Otras	8 (12.5)	3 (18.8)	5 (10.4)	0.38
Cambio de inmunosupresión, %	14 (21.9)	5 (31.3)	9 (18.8)	0.29
Pérdida del injerto, %	3 (4.7)	2 (12.5)	1 (2.1)	0.09
Regreso a terapia de reemplazo renal, %	2 (3.1)	2 (12.5)	0	0.09

EPO: eritropoyetina

Presencia de anemia y función renal a través del tiempo

En la tabla 7, se presentan los parámetros bioquímicos del primer, tercer, sexto y décimo segundo mes de seguimiento reportados de acuerdo a la presencia de anemia, al primer mes en los niveles de Hb y eGFR fueron menores en el grupo con anemia con diferencias estadísticamente significativas, durante tercer y sexto mes se mantuvieron las diferencias significativas en los niveles de Hb, mientras que al décimo segundo mes de seguimiento la albumina sérica y eGFR fueron ser más bajas en el grupo con anemia.

La figura 3, muestra la evolución de la eGFR a lo largo del tiempo por grupo de estudio. La correlación de Pearson (figura 4) entre los niveles de Hb y eGFR por periodos de seguimiento, a pesar de ser baja, mostró significancia estadística al primer y décimo segundo mes de seguimiento.

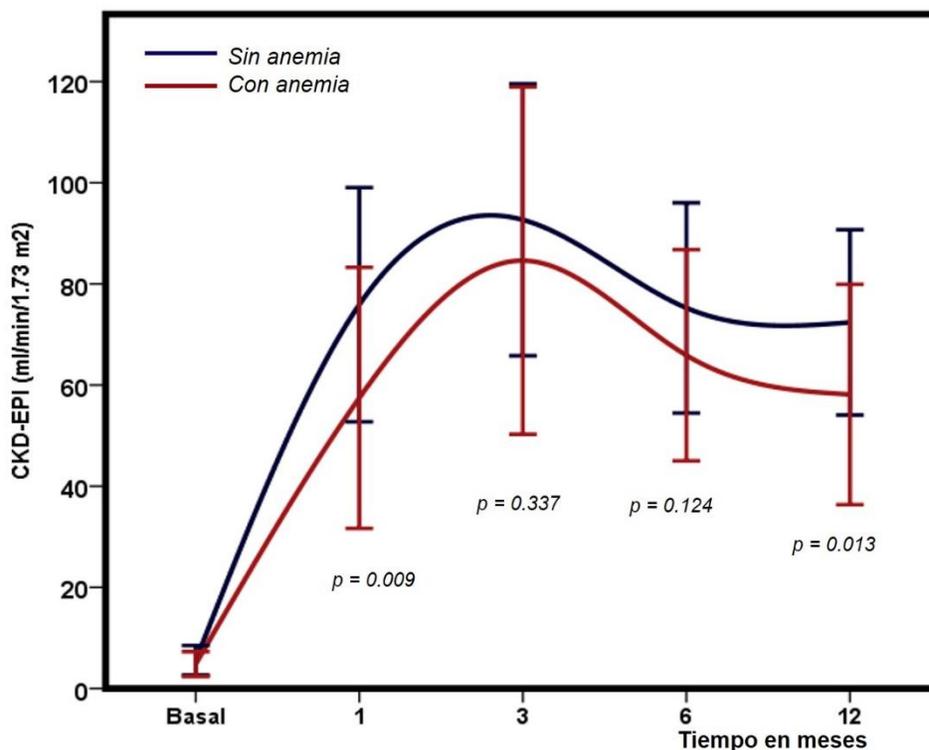


Figura 3. Presencia de anemia y tasa de filtrado glomerular a través del tiempo

TABLA 7. Parámetros bioquímicos

	Primer Mes			Tercer Mes			Sexto Mes			Anual		
	Anemia temprana	Sin Anemia	p									
Hemoglobina (g/dL)	9.20 ± 0.83	12.00 ± 1.20	0.000	12.18 ± 2.03	13.39 ± 1.74	0.025	13.19 ± 2.34	14.39 ± 1.79	0.036	13.56 ± 2.89	14.54 ± 2.05	0.055
CrS (mg/dL)	1.70 ± 0.89	1.25 ± 0.37	0.09	1.35 ± 0.60	1.22 ± 0.36	0.75	1.33 ± 0.37	1.24 ± 0.35	0.40	1.60 ± 0.77	1.27 ± 0.39	0.16
eGFR (CKD-EPI)	57.45 ± 25.80	75.89 ± 23.15	0.009	84.60 ± 34.34	92.66 ± 26.87	0.29	65.88 ± 20.88	75.25 ± 20.78	0.12	58.13 ± 21.78	72.38 ± 18.32	0.013
Albúmina (g/dL)	3.58 ± 0.69	3.95 ± 0.63	0.053	4.10 ± 0.40	4.17 ± 0.58	0.18	4.15 ± 0.29	4.34 ± 0.35	0.057	4.05 ± 0.35	4.25 ± 0.28	0.020
Fósforo (mmol/L)	3.40 ± 1.75	3.07 ± 1.05	0.07	3.55 ± 0.89	3.46 ± 0.79	0.72	3.81 ± 0.94	3.65 ± 0.73	0.053	3.81 ± 0.81	3.60 ± 0.53	0.31

CrS: creatinina sérica, eGFR: tasa de filtrado glomerular

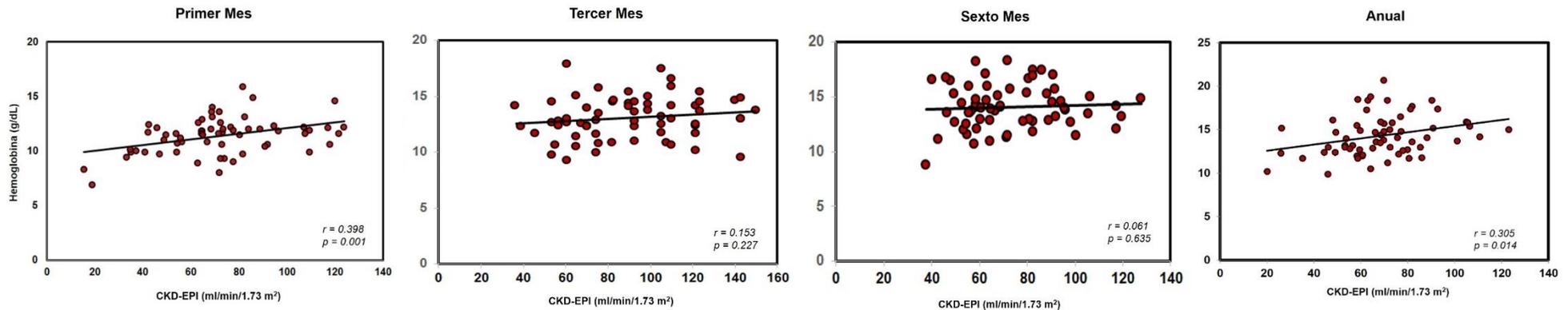


Figura 4. Correlación de Pearson entre los niveles de hemoglobina con eGFR al primer, tercer, sexto y décimo segundo mes

Características histológicas en biopsia cero y de seguimiento

Se realizó análisis de las características histológicas de la biopsia cero y de seguimiento de acuerdo a la presencia de anemia sin que se identificaran diferencias significativas en las mismas. (Tabla 8 y 9)

TABLA 8. Características histológicas en biopsia cero

	Total (n=64)	Anemia temprana (n=16)	Sin anemia (n=48)	P
Número de glomérulos, X±DE	19.50 ± 13.34	21.63 ± 22.72	18.79 ± 8.48	0.46
Tipo de tejido, %				
Corteza	33 (51.56)	9 (56.25)	24 (50)	0.88
Corteza – Médula	29 (45.31)	5 (31.25)	24 (50)	0.31
Médula	2 (3.12)	2 (12.5)	0	0.09
Fibrosis Intersticial, %	29 (45.31)	9 (56.25)	20 (41.66)	0.46
Hasta el 5%	26 (40.62)	8 (50)	18 (37.5)	0.55
Leve (del 6 al 25%)	3 (4.68)	1 (6.25)	2 (4.16)	0.73
Atrofia Tubular, %	9 (14.06)	3 (18.75)	6 (12.5)	0.53
Hasta el 10%	6 (9.37)	2 (12.5)	4 (8.33)	1.00
Leve (del 10 al 25%)	3 (4.68)	1 (6.25)	2 (4.16)	0.73
Arteriopatía, %	21 (32.81)	4 (25)	17 (35.41)	0.44
Leve	19 (29.68)	4 (25)	15 (31.25)	0.87
Moderada	2 (3.12)	0	2 (4.16)	1.00
Hialinosis Arteriolar, %	18 (28.12)	4 (25)	14 (29.16)	0.53
Leve	13 (20.31)	2 (12.5)	11 (22.91)	0.59
Moderada	5 (7.81)	2 (12.5)	3 (6.25)	0.78
Otros diagnósticos, %				
Lesión Tubular Aguda	14 (21.87)	4 (25)	10 (20.83)	1.00

TABLA 9. Características histológicas en biopsia anual

	Total (n=64)	Anemia temprana (n=16)	Sin anemia (n=48)	P
Mes al momento de la biopsia, X±DE	13.16 ± 1.64	13.94 ± 2.51	12.90 ± 1.15	0.027
Número de glomérulos, X±DE	15.84 ± 7.94	14.69 ± 4.61	16.23 ± 8.78	0.50
Tipo de tejido, %				
Corteza	32 (50)	9 (56.25)	23 (47.91)	0.77
Corteza – Médula	32 (50)	7 (43.75)	25 (52.08)	0.77
Fibrosis Intersticial, %	62 (96.9)	16 (100)	46 (95.88)	1.00
Hasta el 5%	4 (6.25)	0	4 (8.33)	0.55
Leve (del 6 al 25%)	42 (65.62)	13 (81.25)	29 (60.41)	0.22
Moderada (del 26 al 50%)	15 (23.43)	3 (18.75)	12 (25)	0.86
Severa (más del 50%)	1 (1.56)	0	1 (2.08)	0.56
Atrofia Tubular, %	60 (93.8)	16 (100)	44 (91.66)	0.55
Hasta el 10%	2 (3.12)	0	2 (4.16)	1.00
Leve (del 10 al 25%)	42 (65.62)	13 (81.25)	29 (60.41)	0.22
Moderada (del 26 al 50%)	15 (23.43)	3 (18.75)	12 (25)	0.86
Severa (más del 50%)	1 (1.56)	0	1 (2.08)	0.56
Arteriopatía, %	44 (68.8)	12 (75)	32 (66.6)	0.75

Leve	20 (31.25)	4 (25)	16 (33.3)	0.75
Moderada	19 (29.68)	6 (37.5)	13 (27.08)	0.63
Severa	5 (7.81)	2 (12.5)	3 (6.25)	0.78
Hialinosis Arteriolar, %	21 (32.81)	6 (37.5)	15 (31.25)	0.87
Leve	8 (12.5)	1 (6.25)	7 (14.58)	0.66
Moderada	11 (17.18)	3 (18.75)	8 (16.66)	0.84
Severa	2 (3.12)	2 (12.5)	0	0.09
Engrosamiento de la íntima, %	18 (28.12)	5 (31.25)	13 (27.08)	1.00
Hasta del 25%	11 (17.18)	3 (18.75)	8 (16.66)	0.84
Del 25 al 50%	6 (9.37)	2 (12.5)	4 (8.33)	1.00
Más del 50%	1 (1.56)	0	1 (2.08)	0.56
Glomerulitis, %	28 (43.75)	9 (56.25)	19 (39.58)	0.38
Menos del 25%	26 (40.62)	9 (56.25)	17 (35.41)	0.23
Del 25 al 75%	1 (1.56)	0	1 (2.08)	0.56
Más del 75%	1 (1.56)	0	1 (2.08)	0.56
Inflamación Intersticial, %	17 (26.56)	6 (37.5)	11 (22.91)	0.41
Hasta del 25%	5 (7.81)	2 (12.5)	3 (6.25)	0.78
Del 25 al 50%	7 (10.93)	4 (25)	3 (6.25)	0.10
Más del 50%	5 (7.81)	0	5 (10.41)	0.41
Rechazo, %	11 (17.18)	3 (18.75)	8 (16.66)	0.84
Activo	7 (10.93)	2 (12.5)	5 (10.41)	0.81
Limítrofe	3 (4.68)	1 (6.25)	2 (4.16)	0.73
Activo/Crónico	1 (1.56)	0	1 (2.08)	0.56
Toxicidad por Inhibidores de Calcineurina,%	10 (15.6)	5 (31.25)	5 (10.41)	0.047
Aguda	4 (6.25)	3 (18.75)	1 (2.08)	0.07
Crónica	6 (9.37)	2 (12.5)	4 (8.33)	1.00
Glomerulopatía de novo, %	4 (6.25)	2 (12.5)	2 (4.16)	0.23
Otros diagnósticos, %	7 (10.93)	1 (6.25)	6 (12.5)	0.81
Lesión Tubular Aguda	2 (3.12)	0	2 (4.16)	1.00
Polioma virus o BK	3 (4.68)	1 (6.25)	2 (4.16)	0.73
Glomerulopatía crónica del injerto	2 (3.12)	0	2 (4.16)	1.00

La presencia de toxicidad por inhibidores de calcineurina fue más frecuente en el grupo con anemia (31.2% vs 10.41% $p=0.047$), se identificó una tendencia a mayor porcentaje de daño vascular (engrosamiento de la íntima, arteriopatía) en el grupo con anemia sin que este fuera estadísticamente significativo.

Se realizaron biopsias adicionales a las de seguimiento en 14 pacientes, debido a deterioro de la función renal, sospecha de rechazo y/o incremento de proteinuria, las cuales fueron analizados de acuerdo a la presencia de anemia, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de la clasificación de Banff. (Tabla 10).

TABLA 10. Características histológicas en otras biopsias

	Total (n=14)	Anemia temprana (n=4)	Sin anemia (n=10)	p
Mes al momento de la biopsia, X±DE	23.93 ± 7.30	24.25 ± 7.80	23.80 ± 7.52	0.92
Número de glomérulos, X±DE	13.93 ± 5.70	15.50 ± 5.68	13.30 ± 5.88	0.53
Tipo de tejido, %				
Corteza	8 (57.14)	2 (50)	6 (60)	0.79
Corteza – Médula	6 (42.85)	2 (50)	4 (40)	0.79
Fibrosis Intersticial, %	13 (92.85)	3 (75)	10 (100)	0.62
Moderada (del 26 al 50%)	5 (35.71)	2 (50)	3 (30)	0.92
Severa (más del 50%)	1 (7.14)	0	1 (10)	0.62
Atrofia Tubular, %	13 (92.85)	3 (75)	10 (100)	0.62
Moderada (del 26 al 50%)	5 (35.71)	2 (50)	3 (30)	0.92
Severa (más del 50%)	1 (7.14)	0	1 (10)	0.62
Arteriopatía, %	11 (78.57)	3 (75)	8 (80)	0.60
Moderada	6 (42.85)	2 (50)	4 (40)	0.79
Severa	3 (21.42)	0	3 (30)	0.60
Hialinosis Arteriolar, %	6 (42.85)	1 (25)	5 (50)	0.79
Moderada	3 (21.42)	0	3 (30)	0.60
Severa	1 (7.14)	1 (25)	0	0.62
Engrosamiento de la íntima, %	6 (42.85)	1 (25)	5 (50)	0.79
Del 25 al 50%	1 (7.14)	1 (25)	0	0.62
Glomerulitis, %	9 (64.28)	2 (50)	7 (70)	0.92
Del 25 al 75%	2 (14.28)	1 (25)	1 (10)	0.90
Inflamación Intersticial, %	7 (50)	2 (50)	5 (50)	0.55
Del 25 al 50%	2 (14.28)	0	2 (20)	0.90
Más del 50%	2 (14.28)	1 (25)	1 (10)	0.90
Rechazo, %	5 (35.71)	1 (25)	4 (40)	0.59
Activo	2 (14.28)	0	2 (20)	0.90
Limítrofe	1 (7.14)	0	1 (10)	0.62
Activo/Crónico	2 (14.28)	1 (25)	1 (10)	0.90
Toxicidad por Inhibidores de Calcineurina,%	1 (7.14)	0	1 (10)	0.62
Glomerulopatía de novo, %	4 (28.57)	1 (25)	3 (30)	0.85
Otros diagnósticos, %	7 (50)	2 (50)	5 (50)	0.55
Lesión Tubular Aguda	1 (7.14)	0	1 (10)	0.62
Polioma virus o BK	2 (14.28)	0	2 (20)	0.90
Glomerulopatía crónica del injerto	2 (14.28)	1 (25)	1 (10)	0.90
Nefritis Tubulointersticial	2 (14.28)	1 (25)	1 (10)	0.90

En la tabla 11, se presentan los RR estimados para la presencia de tasa de filtrado glomerular <40 ml/min/1.73 m², se identificó a la anemia temprana como factor de riesgo para la disminución de la función del injerto, el resto de las variables analizadas no mostraron asociación significativa.

TABLA 11. Análisis multivariado para TFG < 40ml/min/1.73m²

	Riesgo Relativo	IC 95%	p
Tipo de Trasplante	0.93	0.80-11.01	0.958
Anemia temprana	12.69	1.52-85.72	0.019
Rechazo agudo	11.54	0.87-152.82	0.064
Toxicidad Inhibidores de Calcineurina	4.48	0.27-73.69	0.293
Retardo en la función del injerto	2.45	0.03-5.85	0.544
Fibrosis basal	1.30	0.16-10.07	0.801

Se realizó análisis por Kaplan-Meier de supervivencia general (Figura 5) y de pérdida del injerto (Figura 6) encontrando reducción de la misma en el grupo de pacientes con anemia así como mayor frecuencia en pérdida del injerto

Figura 5. Supervivencia acumulada

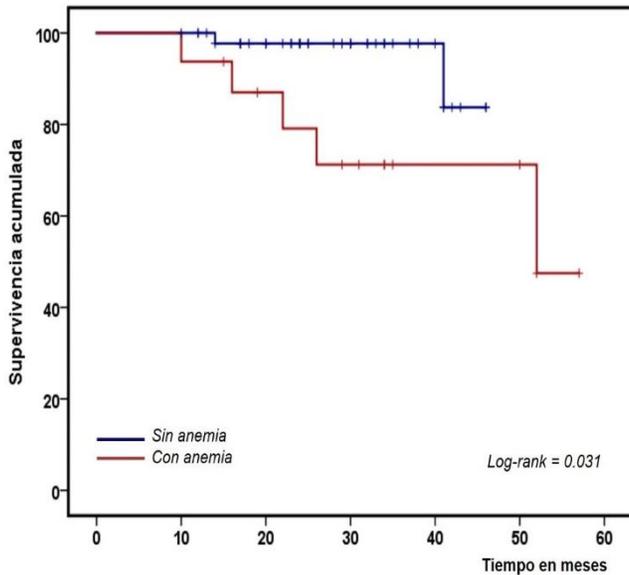
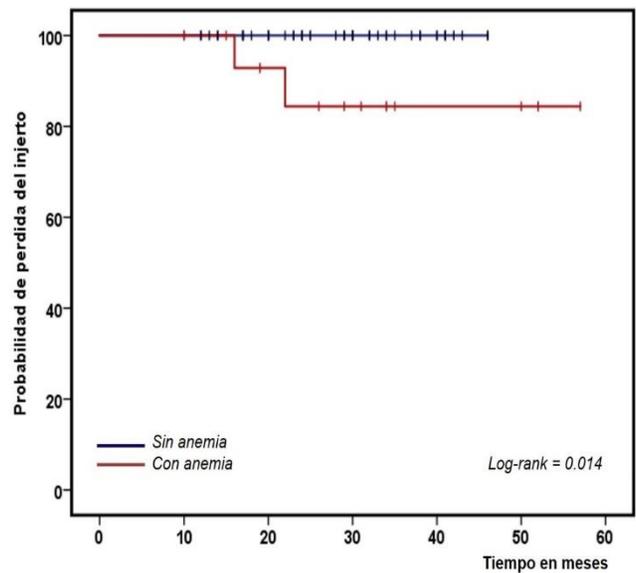


Figura 6. Probabilidad de pérdida del injerto



8. DISCUSIÓN

Los pacientes con anemia de inicio temprano tienen una función de injerto más limitada durante todo el seguimiento y una incidencia de rechazo agudo, infección grave, pérdida del injerto y muerte. Debido a la naturaleza observacional del estudio, no se puede inferir una relación causal para estas observaciones. Sin embargo, realizamos un ajuste extenso para las variables confusoras en el análisis multivariado para investigar si la presencia o el tratamiento de la anemia de aparición temprana puede tener un efecto a largo plazo sobre la supervivencia del injerto y del paciente.

En el análisis de la supervivencia del injerto, los niveles bajos de hemoglobina al primer mes permanecieron como predictor independiente de la pérdida del injerto. Hemos observado una fuerte correlación entre anemia de inicio temprano y presencia de anemia tardía, lo que sugiere que algunos pacientes permanecen anémica la mayor parte del tiempo así como mayor tasa de complicaciones a largo plazo.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra, debido a que previamente no se realizaban biopsias de manera rutinaria (cero o de seguimiento) a menos que existiera una indicación clara para realizarla. Porque el estudio fue observacional, no pudimos establecer una relación causal entre los niveles bajos de hemoglobina al primer mes y la menor supervivencia del injerto, ni podemos descartar la posibilidad de que estos niveles se asocian con otros factores no medidos que son causales relacionados con peor pronóstico.

Los puntos fuertes de nuestro estudio incluyen la exhaustiva recopilación de datos y su comparación con el daño histológico, lo que da mayor validez en cuanto a pronóstico y cronicidad.

9. CONCLUSIONES

En conclusión, la prevalencia de anemia después del trasplante renal es alta en los primeros 2 meses. Disminuye progresivamente hasta aproximadamente un 85% entre 1 y 2 años y muestra un ligero rebote a los 3 años, observado en los pacientes que contaban con mayor tiempo de seguimiento. Algunos factores peritransplantes factores, como hemorragia postquirúrgica, y el retraso de la función del injerto, se asocian con anemia de inicio temprano, lo que puede ayudar a identificar a los sujetos que podría beneficiarse del tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis. Nuestros resultados sugieren que los bajos niveles de hemoglobina en el período postransplante temprano (primer mes) podría ser un factor pronóstico independiente para la pérdida del injerto, independientemente de la función retardada del injerto, tipo de donador así como aumento de hospitalizaciones por todas las causas.

10. REFERENCIAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford E, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-30.
2. Vanrenterghem Y., Ponticelli C., et al. Prevalence and Management of Anemia in Renal Transplant Recipients: A European Survey *AJT* 2003; 3: 835-845
3. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342:605- 12.
4. Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología* 2013;33(1):14-26.
5. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. *Am J Transplant* 2011; 11:489–499.
6. Blosser CD, Bloom RD. Posttransplant anemia in solid organ recipients. *Transplant Rev* 2010; 24:89-95.
7. Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, et al. Anemia after renal transplantation. *Am J Kid Dis* 2006; 4: 519-530.
8. Vanrenterghem Y. Anemia after kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 87:126-135.
9. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780.
10. Galeano C, Fernández Rodríguez D. Anemia at 1 year after Kidney transplantation has a negative longterm impact on graft and patient outcomes. *Transplantation Proceedings* 2012; 44: 2593–2595.
11. Offermann G. Immunosuppression for long-term maintenance of renal allograft function. *Drugs* 2004; 64: 1325-1328.
12. Kawada K, Moriyama T, Ichimaru N, et al. Negative effects of anemia on quality of life and its improvement by complete correction of anemia by administration of recombinant human erythropoietin in posttransplant patients. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13-17.

13. Choukroun G, Deray G, Glotz D, Lebranchu Y, Dussol B, Bourbigot B, Lefrançois N, Cassuto-Viguié E, Toupance O, Hacén C, Lang P, Mazouz H, Martínez F: Incidence and management of anemia in renal transplantation: an observational-French study. *Nephrol Ther* 4: 575–583, 2008
14. Molnar MZ, Mucsi I, Macdougall IC, Marsh JE, Yaqoob M, Main J, Courtney AE, Fogarty D, Mikhail A, Choukroun G, Short CD, Covic A, Goldsmith DJ: Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: Data from ten European centres. *Nephron Clin Pract* 117: c127–c134, 2011.
15. Garrigue V, Szwarc I, Moura G, et al. Influence of anemia on patient and graft survival after renal transplantation: Results from the french DIVAT cohort. *Transplantation* 2014;97: 168-175
16. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1803.
17. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071.
18. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307.
19. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant* 2008; 8: 2410.
20. Mannon RB. Therapeutic targets in the treatment of allograft fibrosis. *Am J Transplant* 2006; 6: 867.
21. Molnar MZ, Czira, M, et al. Anemia is Associated with Mortality in Kidney-Transplanted Patients – A Prospective Cohort Study *Am J Transplant* 2007; 7: 818-24.
22. Park WD, Griffin MD, Cornell LD, Cosio FG, et al. Fibrosis with inflammation at one year predicts transplant functional decline. *J Am Soc Nephrol* 2010, 21:1987–1997
23. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, et al. 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.
24. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al.; CAPRIT study Investigators. Correction of post kidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 360.

25. Winkelmeyer WC, Chandraker A, Brookhart MA, et al. A prospective study of anemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3559.
26. Moore J, Xiang He L, Cockwell P, et al. The impact of hemoglobin levels on patient and graft survival in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86: 564.
27. Kamar N, Rostaing L, Ignace L, et al. Impact of post-transplant anemia on patient and graft survival rates after kidney transplantation: a meta-analysis. *Clin Transplant* 2012; 26: 461.
28. Pascual J, Jimenez C, Campistol J, ANEMIART Study Group et al. Early-Onset anemia after kidney transplantation is an independent factor for graft loss: A multicenter, observational cohort study *transplantation* 2013;96: 717-725.
29. Balzabal-Olarte R, Morales-Buenrostro L. Anemia en receptores de trasplante renal. *Revista Mexicana de Trasplantes Vol 1, Num 1, Septiembre-Diciembre 2012, pp 29-37.*
30. Saito S, Fujiwara T, Sakagami K, Matsuno T, Tanaka N. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 3025-3026.
31. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sánchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late postransplant anemia in adult renal transplant recipients, An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002; 2: 429-435.
32. 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.
33. Turkowski-Duhem A, Kamar N, Cointault O et al. Predictive factors of anemia within the first year post renal transplant. *Transplantation* 2005; 80: 903-909.
34. Imoagene-Oyediji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Postransplantation 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.
35. Al-Khoury S, Shah N, Afzali B, Covic A, Taylor J, Goldsmith D. Postransplantation anaemia in adult and paediatric renal allograft recipients- Guy's Hospital experience. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1974-1980.
36. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B et al. Postransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112-1118.
37. Sezer S, Ozdemir FN, Tural E, Bilgic A, Haberal M. Prevalence and etiology of anemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 537-540.

38. Ott U, Busch M, Steiner T, Wolf G. Anemia after renal transplantation: an underestimated problem. *Transplant Proc* 2008; 40: 3481-3484.
39. Kolonko A, Pinocy-Mandok J, Kocierz M, et al. Anemia and erythrocytosis after kidney transplantation: A 5-Year graft function and survival analysis. *Transplant Proc* 2009; 41: 3046-3051.
40. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Rostami Z, Kalantar E, Afshar R, Beiraghdar F. Anemia after kidney transplantation in adult recipients: prevalence and risk factors. *Transplant Proc* 2011; 43: 578-580.
41. Petrone H, Arriola M, Re L et al. National survey of anemia prevalence after kidney transplantation in Argentina. *Transplant Proc* 2010; 42: 288-290.
42. Poesen R, Bammens B, Claes K et al. Prevalence and determinants of anemia in the immediate postkidney transplant period. *Transpl Int* 2011; 24: 1208-1215.
43. Jones H, Talwar M, Nogueira JM et al. 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.
44. 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: 461-466.
45. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, et al. Treating anemia early in renal failure patient slows the decline of renal function: a randomized control trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753.