



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

POLICITEMIA POSTRASPLANTE RENAL EN PEDIATRÍA

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA:
DR. PABLO ANDRÉS DÁVILA ERQUICIA



TUTOR:
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH

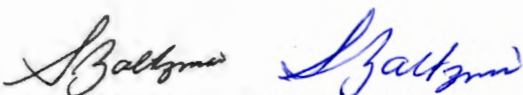
MÉXICO, D.F.

2014

POLICITEMIA POSTRASPLANTE RENAL EN PEDIATRÍA


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA
Y TUTOR


DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE
ASESOR METODOLOGICO



INDICE

Título.....	1
Índice.....	2
Pregunta de Investigación.....	3
Marco Teórico.....	4
Planteamiento del Problema.....	11
Justificación.....	11
Objetivos.....	11
Material y Métodos.....	12
Hipótesis.....	12
Población del estudio.....	12
Criterios de inclusión y exclusión.....	12
Diseño del estudio.....	12
Descripción del estudio.....	12
Tamaño de la muestra.....	12
Variables.....	13
Definiciones operacionales.....	15
Análisis estadístico.....	16
Consideraciones éticas.....	16
Factibilidad.....	16
Método.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	18
Conclusiones.....	19
Referencias Bibliográficas.....	19

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia en que se presenta la Policitemia en pacientes que reciben un injerto renal en el Instituto Nacional de Pediatría?

MARCO TEÓRICO

El trasplante renal es considerado como el tratamiento de elección en los niños y adolescentes con enfermedad renal en etapa terminal. Pese a que se han tenido muchos avances en la terapia sustitutiva de reemplazo, llamase hemodiálisis o diálisis peritoneal, el trasplante renal es el mejor tratamiento. Esto fue demostrado en un estudio Australiano-Neozelandés, en el cuál el riesgo de muerte fue cuatro veces mayor en niños con enfermedad renal en etapa terminal tratados con diálisis que en aquellos que fueron trasplantados.[1]

Antecedentes históricos del trasplante renal.

En la década de 1930 y 1940 se llevaron a cabo injertos renales intra-abdominales en forma experimental en animales. Los autoinjertos generalmente sobrevivieron, mientras que los homoinjertos fueron rechazados. El 25 de diciembre de 1952, Hamburger realizó el primer trasplante renal en el mundo en un adolescente de 15 años de edad quién se lesionó el único riñón que tenía. La donadora fue su madre. El injerto funcionó inmediatamente al concluir la cirugía pero dejó de funcionar en el día 22 del postoperatorio. El paciente murió 10 días después debido a la falta de disponibilidad de hemodiálisis. Sin embargo, este evento tuvo un impacto considerable en la comunidad científica.

La inspección quirúrgica del injerto reveló que el rechazo inmunológico más que la estenosis o la trombosis de la arteria renal, llevaron a la falla del injerto.

Joseph Murray y Hartwell Harrison realizaron el primer trasplante renal entre gemelos idénticos el 23 de diciembre de 1954. Este hecho fue seguido de intentos subsecuentes por Murray y Merrill que llevaron a 7 trasplantes exitosos entre gemelos idénticos en Boston. La mayoría de los receptores de los injertos renales de gemelos idénticos realizados por Murray evolucionaron en forma satisfactoria.

Los primeros intentos para controlar el sistema inmune usaron irradiación total del cuerpo. En junio de 1960, Kuss y sus colegas enfrentaron el rechazo en un receptor de trasplante renal que recibió el injerto de un donador no seleccionado. El uso de 6-mercaptopurina, un agente inmunosupresor previamente estudiado en animales, revirtió el proceso de rechazo y marcó el comienzo en la era de los medicamentos utilizados para la prevención y el tratamiento del rechazo.

El porcentaje de sobrevida del injerto al año del trasplante es del 98% para donador vivo relacionado y 94% para donador cadavérico [2]

Complicaciones

Los receptores de trasplante renal están sobreviviendo cada vez más tiempo y por lo tanto pueden experimentar varias complicaciones relacionadas no solamente al trasplante renal sino también al sistema hematopoyético. Las complicaciones hematológicas comunes en el paciente trasplantado renal incluyen las anomalías de una línea celular como ser la Policitemia y la anemia [3]

Son muchas las complicaciones que se asocian con una disfunción del injerto pero las complicaciones que se acompañan con una función adecuada del injerto son pocas la Policitemia es una de ellas.

Policitemia pos trasplante renal.

Definición y frecuencia

La Policitemia, también conocida como plétora o eritrocitosis, es un trastorno en el cual aumenta el hematocrito, debido a un aumento del número de eritrocitos o a una disminución del plasma sanguíneo. Se han descrito dos formas:

1.- Policitemia verdadera que representa un estado en el cual hay un aumento del hematocrito y del volumen de los glóbulos rojos.

2.- Policitemia aparente o Policitemia de Gaisbock, en la cual el incremento del hematocrito resulta de la contracción del volumen plasmático como en la administración de diuréticos, hipertensión o pérdidas excesivas de líquido extracelular. [4]

En relación a la Policitemia post-trasplante renal, esta puede presentarse como verdadera o aparente. Esta patología ha sido reconocida desde 1965 [5].

Varios artículos refieren una frecuencia de presentación que varía del 5-15%. [5] [6]. Wickre tiene una incidencia del 17.6% [5] Pollack con 9.8% [7], Qunibi con 21.6% [4] y Thevenod con 10% [8].

Se desarrolla generalmente entre el 8° al 24° mes después del trasplante [5].

Patogénesis.

Aunque no del todo comprendida la patogénesis de la Policitemia post-trasplante renal es multifactorial. Existe evidencia que apunta a la participación de al menos tres sistemas hormonales: Entropoyetina, Sistema renina angiotensina y Andrógenos endógenos. Además otros factores que estimulan la eritropoyesis también pueden contribuir [9].

Eritropoyetina.

La eritropoyetina es la hormona más importante que participa en la regulación de la eritropoyesis.

Las células productoras de eritropoyetina residen en el riñón en una localización peritubular.

Existe una correlación negativa entre la secreción de eritropoyetina y los valores de hematocrito, en los individuos sanos.

Preservar los riñones nativos parece ser esencial para el desarrollo de la Policitemia en la mayoría de los casos.

Muestras simultáneas de sangre venosa tomadas del injerto, de los riñones nativos y de la circulación sistémica en pacientes con Policitemia, demostraron que el injerto funciona con un mecanismo de retroalimentación normal. En cambio los riñones nativos secretan una mayor cantidad de eritropoyetina pese a los niveles elevados del hematocrito, una forma de "hiper-eritropoyetinemia terciaria" [8] [10] [11] [12]. Cuando ambos riñones nativos son extirpados quirúrgicamente sobre viene una pronta disminución de los niveles de eritropoyetina y una corrección de la Policitemia. [8] [13] [14]. La investigación sobre los riñones nativos como los culpables de la producción de eritropoyetina y esta la causa de Policitemia post-trasplante ha inspirado el uso de la nefrectomía de los riñones nativos para tratar la Policitemia persistente. Friman y cols, realizaron nefrectomías de los riñones nativos en 22 pacientes con Policitemia de 13 meses de duración. Todos excepto dos de los pacientes mantuvieron conteos

sanguíneos normales en un seguimiento a 36 meses. Se encontró interesante que siete de los pacientes tuvieron enfermedad renal poliquística mientras que cinco tuvieron nefropatía diabética como la causa de enfermedad renal [14].

Se ha calculado el nivel de eritropoyetina esperado para el nivel de hematocrito en sujetos no urémicos. Y estos se han comparado con sujetos con Policitemia, se observó que la sobre producción de eritropoyetina es 10 veces mayor en los pacientes con Policitemia post-trasplante [15]. Además las células eritroides progenitoras de los pacientes con Policitemia tienen una mayor sensibilidad in vitro a la eritropoyetina que las de los receptores con valores normales de Hematocrito [16].

El principal componente en la etiología de la anemia de la enfermedad renal puede ser un grupo de inhibidores de la eritropoyesis que posiblemente actúan como antagonistas directos de la eritropoyetina. En este caso, es muy probable que la rápida normalización de la función renal en la evolución no complicada de un trasplante reduzca los niveles de los inhibidores y al mismo tiempo la médula ósea puede ser hipersensible a la eritropoyetina generada tanto por el injerto como por los riñones nativos y esto causa la expansión del eritrocito con la subsecuente elevación de la hemoglobina. Esta alta concentración de hemoglobina circulante puede mantenerse en presencia de una concentración normal de eritropoyetina. Finalmente, de este interesante estudio se extrajeron tres conclusiones: la Policitemia post-trasplante es común, los pacientes pueden desarrollar Policitemia verdadera o aparente y el grupo de pacientes con Policitemia verdadera pueden tener un incremento en la sensibilidad a la eritropoyetina en el periodo postrasplante [17].

Sistema renina angiotensina

Existe una asociación positiva entre la activación del sistema renina angiotensina y la elevación de la masa de los eritrocitos, esto ha sido observado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva [18], EPOC [19] [20], hipertensión arterial esencial, maligna o reno-vascular [21] [22] y en pacientes en hemodiálisis crónica [23] [24]. En todas estas condiciones el uso prolongado de inhibidores de la enzima convertidora (IECA) ha demostrado disminución de los valores de hematocrito.

Losartan un Antagonista del receptor AT1 de Angiotensina II es igual de efectivo que los IECA en el tratamiento de la Policitemia lo cual indica que la interferencia en la angiotensina II es el efecto más importante de ambos medicamentos para disminuir el hematocrito [25].

La isquemia del parénquima renal parece ser un estímulo común para la secreción de renina y eritropoyetina esto ha sido demostrado en los diferentes grados de constricción de las arterias renales [26] y en animales de experimentación con la inyección de micro-esferas en el ovillo glomerular que bloquean el flujo sanguíneo [27]. La administración de renina o angiotensina II incrementa la secreción de eritropoyetina. La expresión del receptor de angiotensina II AT1, en las células eritroides progenitoras esta incrementada en un 44% en los receptores que

desarrollan Policitemia en comparación con los receptores con valores normales de hematocrito [28].

Además la Angiotensina II puede incrementar la eritropoyesis en forma indirecta al estimular las células de la corteza adrenal y de esta forma secretar andrógenos [29].

Andrógenos endógenos

Es sabido que los andrógenos promueven la eritropoyesis, Los hombres tienen mayores valores de hematocrito que las mujeres, pacientes hombres en diálisis necesitan menos eritropoyetina exógena que sus contrapartes mujeres para lograr el mismo hematocrito [30].

Los andrógenos han sido utilizados en el tratamiento de la anemia de manera exitosa [31]. Los andrógenos pueden promover indirectamente la eritropoyesis por dos vías estimulando la eritropoyetina endógena o a través de la activación del sistema renina angiotensina. Los niveles de eritropoyetina se elevaron después de la administración de testosterona a fetos de oveja anéfricos, aparentemente la vía de producción fue hepática [32].

La actividad de la renina plasmática es mayor en las ratas machos que en las hembras, probablemente debido a los andrógenos que estimulan la secreción de renina [33].

Después de una orquiectomía se observa disminución en los niveles de renina y del RNA mensajero del angiotensinogeno, esto se puede revertir con la administración de testosterona [33] [34].

Otros factores que estimulan la eritropoyesis.

Recientemente se ha propuesto un mecanismo no dependiente de la eritropoyetina en la patogénesis de la policitemia post-trasplante. Un oligopeptido N-Acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).

Un inhibidor natural de las células pluripotenciales, (Ac-SDKP) es degradado por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Por lo tanto después de la administración de un inhibidor de la enzima convertidora (IECA) el oligopeptido se acumula en el plasma disminuyendo la eritropoyesis [35]

Se ha demostrado que el Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) mejora la proliferación eritroide estimulando a la eritropoyetina [36] [37]. Se ha detectado niveles elevados de IGF-1 y de la proteína transportadora de este factor en pacientes con Policitemia, comparado con receptores con valores normales de hematocrito. La disminución del hematocrito a través de una inhibición prolongada de ECA ha sido asociada a una disminución en los niveles de IGF-1 y a un incremento en la apoptosis de las células progenitoras eritroides [38] [39] [40].

También se han citado como causas potenciales de la policitemia post-trasplante la producción hepática de eritropoyetina, la resolución del hiperparatiroidismo secundario y el uso de Ciclosporina. De hecho, parece encontrarse una asociación entre Policitemia y el tipo de agente inmunosupresor utilizado. La Policitemia post-trasplante se desarrolla más frecuentemente en pacientes tratados con ciclosporina (9.4%) versus aquellos pacientes tratados con

azatioprina (3.7%) cuando se han evaluado en una forma prospectiva y aleatorizada [41]. Además, Besarab y cols, notó que un inicio temprano de reticulocitosis en paciente que desarrollaron Policitemia fueron los que recibieron ciclosporina comparado con azatioprina. El mecanismo subyacente de la eritropoyesis en pacientes con ciclosporina versus azatioprina se pensaba que era doble. Primero, la azatioprina, vía su efecto mielosupresor, inhibía la producción de células rojas al nivel de las células madre. Segundo, la ciclosporina era capaz de estimular la producción de eritropoyetina vía la inducción de hipoxia renal a través de su efecto sobre la vasoconstricción de la arteriola aferente, podría permitir a los precursores de células rojas madurar como resultado de sus propiedades no-mielosupresoras. Es posible también un efecto directo de la ciclosporina en los precursores de células rojas para intensificar la Policitemia [41]

Manifestaciones clínicas

La Policitemia post-trasplante renal se presenta en pacientes con una buena función del injerto [6]. Aproximadamente 60% de los pacientes con Policitemia pueden experimentar Malestar general, cefalea, plétora, letargo y zumbidos, un 10-30% de los pacientes pueden desarrollar eventos tromboembólicos y 1-2% de estos pueden fallecer a consecuencia de estas complicaciones [6].

Diagnóstico de Policitemia.

En 1987, Davis realizó un estudio sobre Policitemia en pacientes post trasplantados. Los pacientes que tienen una masa eritrocitaria mayor al 25% del nivel predicho (basado en sexo, talla y peso) fueron asignados con el diagnóstico de Policitemia verdadera y aquellos pacientes con reducción del volumen plasmático fueron asignados con el diagnóstico de Policitemia aparente (conocida también como Policitemia de Gaisböck). [17].

Para determinar la incidencia de Policitemia post-trasplante de un estudio retrospectivo se revisó todos los trasplantes realizados en pacientes pediátricos en una institución Canadiense desde 1973 hasta 1995. En total, 135 trasplantes fueron realizados en 99 pacientes. De ellos, 5 pacientes con Policitemia se tomó en cuenta para afirmar que tenían Policitemia, el nivel de hemoglobina superior a la percentil 97 de la curva para la edad y el sexo [42].

Evolución

La Policitemia post-trasplante, usualmente se desarrolla 8 a 24 meses posteriores a un trasplante exitoso. La remisión espontanea se ha observado en un ¼ de los pacientes, en los siguientes dos años, mientras que en los ¾ restantes, puede persistir por más de 7 años.

Factores predictivos y asociados a Policitemia post-trasplante renal.

Qunibi et al. Han implicado tres factores predictivos de la Policitemia post-trasplante renal, estos son: 1) el nivel de creatinina sérica en el momento de presentación de la Policitemia, 2) el esquema de inmunosupresores utilizado y 3) la duración del tratamiento dialfítico previo al trasplante

La probabilidad de Policitemia se incrementa a medida que disminuye la creatinina y el periodo de tiempo en diálisis pre-trasplante sea mayor, así también es mayor la posibilidad de Policitemia con doble esquema inmunosupresor (Prednisona y Azatioprina o Prednisona y Ciclosporina) Vs triple esquema (Prednisona, Azatioprina y Ciclosporina), en estos estudios la incidencia de Policitemia fue de 34% con el doble esquema versus 10.4% con triple esquema [43]

Un retraso de la función del injerto retrasaría la entropoyesis y el grado de corrección de la anemia que es en última instancia, limitada por el nivel de la función del injerto que se estima por los niveles séricos de creatinina. [44] En los pacientes con Policitemia la mediana de los valores séricos de creatinina estaban muy por debajo de los obtenidos por el grupo control. Lo que implica que una buena y continua función del injerto puede ser fundamental en el proceso de desarrollar Policitemia. Esto también sugiere que el injerto es la principal fuente de eritropoyetina, aunque el papel de los riñones nativos no se puede excluir [6] [45].

Azatioprina es reconocida por ser mielosupresora, pero no tiene un efecto nefrotóxico. Por otra parte la Ciclosporina, no tiene propiedades mielosupresoras, y si un efecto nefrotóxico y puede contribuir al desarrollo de Policitemia , a través del empleo de varios mecanismos incluyendo: Estimulación directa e indirecta de las células precursoras de la médula ósea, posiblemente inhibiendo la función de las células asesinas (natural killer), y la producción de linfocinas, que directamente inhiben a las células precursoras de los eritrocitos [46] [47] , o también aumentando la producción de eritropoyetina a través de su efecto sobre la arteriola aferente, produciendo vasoconstricción produciendo hipoxia en la corteza renal o inhibiendo la síntesis de prostaglandinas [44].

Varios estudios han descrito la influencia de los fármacos inmunosupresores sobre la frecuencia de Policitemia post-trasplante renal. En un grupo de pacientes tratados con Azatioprina y prednisona, Webb, y cols [46] encontraron que los pacientes con policitemia habían recibido dosis bajas de azatioprina en comparación con el grupo control.

La dosis media de Azatioprina durante un periodo de seis meses previos a que se registre el valor más alto hemoglobina tiene una relación inversamente proporcional con el desarrollo de policitemia y el recuento total de glóbulos blancos.

Ellos sugirieron que la actividad de la médula está sujeta a un efecto directo de la azatioprina y el aumento de la incidencia de policitemia post-trasplante renal puede ser una consecuencia de la reducción de la dosis de azatioprina.

Sin embargo en un estudio similar, Teruel y cols no encontraron ninguna diferencia en la dosis Azatioprina entre pacientes y controles [48].

Otros inmunosupresores, agentes anti proliferativos el Sirolimus y el Micofenolato mofetil han sido asociados con anemia en estudios clínicos, la utilización de estos agentes en teoría reducirían el desarrollo de Policitemia post trasplante renal.

Esto estuvo sustentado en un artículo del 2009 en donde hacen referencia a una disminución de la Policitemia post trasplante debido a la utilización de IECA y ARA II, y la utilización de Micofenolato de Mofetil, este artículo menciona que la incidencia de la policitemia ha disminuido en un 50% [49].

Una predisposición genética ha sido sugerida recientemente para el desarrollo de Policitemia post-trasplante renal. Stockenhuber y cols [50], quienes reportaron una asociación entre el gen HLA-A2 y la Policitemia post-trasplante renal, igualmente Sun y cols [51], reportaron una asociación con HLA-C3.

Tratamiento.

Se han utilizado en el tratamiento de la Policitemia post-trasplante renal las flebotomías seriadas, Cuando el hematocrito alcanza valores por encima de 55% las flebotomías seriadas se han utilizado tradicionalmente Para mantener el hematocrito entre 50% y 52% con el fin de reducir el riesgo de eventos tromboembólicos [9], La Teofilina es un antagonista no selectivo de la adenosina puede inhibir la producción de eritropoyetina, se ha visto que esta producción es modulada por la adenosina in vitro [52], IECA (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II) En 1989 se reportó que el enalapril puede causar una anemia reversible en receptores de trasplante con valores altos de hematocrito, desde entonces se ha visto que a dosis bajas de captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, peridopril y ramipril pueden corregir la policitemia post trasplante [9]. ARA II (Bloqueador de los receptores AT1 de angiotensina II) Losartan se visto que es igual de efectivo que cualquier IECA y este tiene menos efectos adversos sería la alternativa en pacientes que no pueden tolerar bien los IECA [53].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Policitemia post-trasplante renal es una complicación que se presenta con una frecuencia que oscila entre 5 y 21%, al ser una complicación que cursa con una función adecuada del injerto, muchas veces pasa desapercibida; su patogénesis no está del todo comprendida, pero se considera la participación de al menos tres sistemas hormonales en su patogénesis Eritropoyetina, sistema renina angiotensina y andrógenos endógenos, además están descritos factores asociados como son el buen funcionamiento del injerto, el tiempo que el paciente estuvo en tratamiento dialítico previo al trasplante y el tratamiento inmunosupresor empleado. La policitemia post-trasplante puede complicarse con eventos tromboembólicos que pueden poner en riesgo la vida del paciente, dentro de su tratamiento esta aceptado el empleo de fármacos como la Teofilina, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), Bloqueador de los receptores AT1 de angiotensina II (ARA II), y procedimientos como las flebotomías seriadas, y la extirpación quirúrgica de los riñones nativos.

En Pediatría son escasos los estudios reportados en la literatura, no teniendo una incidencia bien establecida, la mayoría de los reportes son estudios realizados en adulto. En el Instituto nacional de pediatría, no conocemos la frecuencia de esta condición.

JUSTIFICACION

La Policitemia después del trasplante renal, es una patología relativamente frecuente, pero que puede comprometer la función del injerto así como la vida, en pacientes pediátricos no hay muchos estudios al respecto, en este Instituto se realizan trasplantes renales desde hace más de 40 años, no contamos con datos respecto a Policitemia renal post trasplante, en este estudio, se pretende establecer la frecuencia con la que se presenta.

OBJETIVOS

Objetivos específicos.

Describir la frecuencia de la Policitemia post-trasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de Enero de 1994 a Julio 2013.

Hipótesis

Al ser un estudio descriptivo, no requiere hipótesis.

Población objetivo:

Pacientes con policitemia posterior a trasplante renal.

Población elegible

Pacientes que recibieron trasplante renal en el Instituto Nacional de Pediatría durante enero de 2000 a diciembre de 2013.

Criterios de inclusión

1. Menores de 18 años
2. cualquier sexo
3. Con un seguimiento mínimo de un año.

Criterios de exclusión:

Pacientes con Policitemia vera

Pacientes con diagnóstico de Policitemia secundaria a neumopatía.

Diseño del estudio:

Estudio Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

Descripción del estudio:

Acudimos al servicio de Nefrología, previa autorización del jefe de servicio, se solicita el registro de trasplantes renales se elabora un listado con el número de expediente , en forma cronológica comprendiendo el periodo que abarca el estudio Enero de 2000 a diciembre 2013, se solicita de forma escrita al jefe del Archivo Clínico la autorización para acceder a los expedientes en forma programada y fraccionada se aplicaran los criterios de inclusión a todos los pacientes con diagnóstico de policitemia post-trasplante renal, se aplicaran las variables consideradas en el estudio, una vez realizado la recolección de datos, se pasara al análisis estadístico, discusión y presentación de resultados.

Tamaño de la muestra:

A conveniencia, se tomarán todos los trasplantes renales que cumplan con los criterios de selección en el período de estudio. Se estima que habrá 200 trasplantes renales.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo en años transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha en que se presenta la Policitemia post trasplante.	Numérica continua	Años
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.	Nominal Dicotómica	Mujer/Hombre.
Causa de insuficiencia renal	Motivo u origen que llevó a la incapacidad del riñón para realizar sus funciones adecuadamente. Puede ser lesión a nivel del glomérulo o a nivel del sistema tubular.	Nominal Politómica	1. No especificada 2. Glomerulopatía 3. Nefritis Tubulointersticial
Valores de creatinina en suero. (Cr)	Sustancia derivada del metabolismo muscular y utilizado para evaluar función renal.	Numérica continúa	mg/dL.
Tiempo de presentación de la Policitemia Post trasplante renal.	Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la presentación de Policitemia.	Numérica continúa.	Meses.
Tratamiento inmunosupresor	Administración de fármacos vía oral o intravenosa, con el objetivo de disminuir la respuesta inmune y el rechazo del injerto.	Nominal Politómica	Prednisona, Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato mofetil, Sirolimus.

Tipo de donador	Origen del riñón donado.	Nominal Dicotómica	1.-Vivo 2.-Cadavérico
Rechazo Agudo	Es el tipo de rechazo más frecuente, está mediado principalmente por inmunidad celular y se presenta generalmente dentro los primeros meses del trasplante.	Nominal Dicotómica	Sí/No
Estenosis de la anastomosis de la arteria renal	Determinado por examen Ecográfico con Doppler color de la zona estenótica. Mostrando: velocidad sistólica máxima en el lugar de la anastomosis (> 1,7 m/s). Índice de resistencia De Pourcelot (> 0,7). Tiempo de aceleración sistólica (> 70 ms)	Nominal Dicotómica	Sí/No
Tiempo de duración del tratamiento dialítico previo al trasplante.	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento dialítico sea diálisis peritoneal o hemodiálisis hasta el momento del trasplante.	Intervalo	Meses.
Hemoglobina (Hb)	Es la proteínas más importante de los eritrocitos que transporta oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos periféricos.	Numérica continúa	g/dL.

Hematocrito	Es el porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos.	Numérica continúa	%
Volumen corpuscular medio (VCM)	Es la media del volumen individual de los Eritrocitos. Se calcula de la siguiente manera $VCM=(Hct/Conteo\ de\ eritrocitos) \times 10$	Numérica continúa	fL
Concentración media de Hemoglobina (CMHC)	Es una medida de la concentración de Hb en un volumen de glóbulos rojos, se calcula dividiendo la Hb/Hct	Numérica continúa	g/dL
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Es una medida de la masa de la hemoglobina contenida en un glóbulo rojo. Es calculada dividiendo la masa total de la hemoglobina por la cuenta de glóbulos rojos	Numérica continúa	pg

Definiciones operacionales:

La Policitemia es un trastorno en el cual aumenta el hematocrito, debido a un aumento del número de eritrocitos o a una disminución del plasma sanguíneo. De acuerdo con la literatura este es un padecimiento frecuente en el post-trasplante renal, Para hacer el diagnóstico se toma en cuenta la Hb con respecto a la edad y el género, si esta es mayor a la percentil 97 de la gráfica de De Dallman PR Siimes MA. J, se hace el diagnóstico de Policitemia en edad pediátrica.

Análisis Estadístico:

Se efectuará estadística descriptiva. Las variables categóricas se resumirán con frecuencias y porcentajes y las numéricas con mediana, mínimo y máximo. La frecuencia de policitemia, se calculará con el número de casos entre número de trasplantes realizados en el período de estudio.

Consideraciones Éticas:

Se trata de un estudio retrospectivo, la única consideración ética es que se guardará la confidencialidad de los datos encontrados y se usarán solamente con fines de investigación.

Factibilidad:

El estudio cuenta con los recursos, necesarios archivo clínico, historias clínicas, disponibilidad de tiempo y motivación por parte del investigador, se destinara un promedio de 4 horas al día para desarrollar y cumplir con el cronograma establecido, por lo tanto es factible.

Presupuesto:

Todos los gastos serán asumidos por el investigador

Método:

Se acude al servicio de nefrología y se solicita listado de los pacientes con trasplante renal de Enero 2000 hasta Enero 2013, se elabora escrito dirigido al jefe de archivo clínico con autorización del Jefe de Nefrología para tener acceso a los expedientes clínicos, se solicita al personal de archivo catalogar los expedientes son 243 expedientes de los cuales solo se encuentran activos y podemos acceder a 65 expedientes, se establece la fecha del trasplante renal, y se revisa los valores de hemoglobina durante por lo menos 12 meses después del trasplante, si esta excede la percentil 97 de la gráfica de De Dallman PR Siimes MA. J, con respecto a la edad y el sexo se hace diagnóstico de Policitemia en edad pediátrica, se toman los datos de las demás variables y así también en los pacientes en los cuales no se hace diagnóstico de Policitemia se toman los datos en el mes 12 de seguimiento.

Tabla de datos de pacientes con Policitemia

Paciente no.	Sexo/Edad (/años)	Enfermedad renal ^a	Tipo de donador ^b	Tratamiento Inmuno-supresor ^c	Cr (mg/dL)	Tiempo de presentación de la PPTR (meses)	Rechazo Agudo/ Estenosis arteria renal	Tiempo de duración del Tx dialítico previo al TR (meses)	Hb (g/dL)
1	M/17	NT	V	PDN,FK, MNF	1.2	6	No/No	6	17.5
2	M/4	GP	V	PDN,CsA, AZT	0.4	3	No/No	25	16.2
3	F/5	BOR	C	PDN CsA MMF	0.39	11	No/No	0	15.3
4	F/17	CN	C	PDN, FK, MNF	0.72	5	Si/No	11	18.6
5	F/16	NT	V	PDN, CsA, MNF	0.71	3	No/No	13	17.6
6	F/8	CN	C	PDN, FK,	0.39	6	No/No	60	15.2
7	F/12	CN	V	PDN, CsA, MNF	1.06	3	Si/No	0	16.4
8	F/16	GP	C	PDN, CsA,MNF	1.0	4	Si/No	17	18.1
9	M/11	CN	V	PDN, FK, AZT	0.73	6	No/No	2	16.2
10	M/11	GP	C	PDN, CsA, AZT	2.1	10	Si/No	10	15.5
11	F/12	GP	C	PDN, CsA, AZT	0.75	3	No/No	10	15.5
12	M/17	CN	V	PDN, CsA, AZT	1.49	11	No/No	9	18.2

Abreviaciones: Cr, Creatinina sérica; PPTR, Policitemia Post-Trasplante renal; Tx, Tratamiento; TR, Trasplante renal; Hb, Hemoglobina.

^a NT, Nefritis tubulointersticial, GP, Glomerulopatía, CN, Causa no determinada, BOR, Síndrome Braquio-Oto-Renal.

^b V, Vivo relacionado; C, Cadavérico.

^c PDN, Prednisona; FK, Tacrolimus; MNF, Micofenolato; AZT, Azatioprina; CsA Ciclosporina.

Resultados:

Durante el periodo de 2000 al 2013 se realizaron 184 trasplantes en el Instituto Nacional de Pediatría, de estos, 66 expedientes estuvieron disponibles en el archivo clínico. Solo 59 pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 12 meses. Los demás pacientes no cumplieron con este periodo de seguimiento debido a que el trasplante fue realizado muy cerca a que cumplan la mayoría de edad y estos fueron referidos posteriormente a hospitales de adultos.

De estos 59 pacientes, 12 cumplieron con los criterios de Policitemia en edad pediátrica con una incidencia del 20.3%.

El sexo predominante de los pacientes es el femenino con 7 pacientes (58.3%) en relación a 5 pacientes masculinos (41.6%).

La edad de los pacientes en el momento de diagnóstico de la Policitemia varió desde los 4 a los 17 años de edad, con una media de 10.4 ± 7 años.

Con respecto a la causa de la insuficiencia renal crónica: en 5 pacientes no se pudo determinar la causa (41.6%), 4 presentaron Glomerulopatía (33.3%), 2 Nefritis túbulointersticial (16.6%) y por último, un paciente fue diagnosticado con un síndrome hereditario: Síndrome Braquio-Oto-Renal (8.3%).

En cuanto al tipo de donador del injerto, hubo una distribución equitativa de 6 para donador vivo relacionado y 6 para donador cadavérico.

El tratamiento inmunosupresor de 4 pacientes fue con prednisona, ciclosporina y azatioprina (33.3%), 4 con prednisona, ciclosporina y micofenolato (33.3%), 2 con prednisona, tacrolimus y micofenolato (16.6%), uno con prednisona, tacrolimus y azatioprina (8.3%) y por último, uno más con prednisona y tacrolimus (8.3%).

La función del injerto en general fue buena con valores de creatinina que van desde 0.39 mg/dL hasta 2.1 mg/dL, con una media de 0.91 mg/dL.

El tiempo transcurrido después del trasplante hasta la presentación de la Policitemia fue desde 3 meses hasta 11 meses con una media 5.9 meses. Un 75% de los pacientes presentó la Policitemia dentro de los primeros 6 meses postrasplante y un 33.3% lo hizo dentro de los primeros tres meses.

Dentro de las complicaciones, el rechazo agudo se presentó en 4 pacientes (33.3%) con Policitemia postrasplante. La estenosis de la arteria del injerto no se presentó en ninguno de los pacientes y esta complicación se presentó en uno de los controles.

El tiempo de duración del tratamiento dialítico previo al trasplante renal tuvo un amplio rango de 0 a 60 meses, con una media de 13.5 meses. Dos pacientes (16.6%) no tuvieron tratamiento sustitutivo previo al trasplante, cuatro pacientes (33.3%) tenían más de un año de tratamiento dialítico y un paciente (8.3%) con el antecedente de 60 meses (5 años) de tratamiento dialítico previo al trasplante.

Los valores de hemoglobina encontrados en los pacientes con Policitemia estuvieron en un rango de 15.2 – 18.6 g/dL, con una media de 16.6 g/dL.

Discusión

La Policitemia renal post-trasplante es una complicación común en el Instituto Nacional de Pediatría se presenta en un 20.3 % cifra que está dentro del 5-21% descrito en la literatura [4], [5], [6], [7].

En la mayoría de los pacientes (75%) la policitemia se desarrolló dentro de los primeros 6 meses post-trasplante.

Esta complicación se presenta tanto en hombres como en mujeres, con ligero predominio de sexo femenino. Las causas identificables de insuficiencia renal crónica previas al trasplante fueron las Glomerulopatías que predominan en casi un tercio de los pacientes.

En cuanto al esquema inmunosupresor, a diferencia de lo encontrado por Quinibi y cols [43] vemos un predominio de la utilización del triple esquema en un 91.6 % sobre el doble esquema (8.3 %).

La ciclosporina fue el inmunosupresor con mayor presencia, después de la prednisona, en los esquemas de tratamiento. La azatioprina y el micofenolato también se encuentran dentro de los esquemas de inmunosupresión utilizados, en la mayor parte de los casos en combinación con ciclosporina.

No cabe duda que el buen funcionamiento del injerto es necesario para el desarrollo de la Policitemia. Solo un paciente presentó niveles de creatinina por

encima de 2 mg/dL. El rechazo agudo fue la única complicación encontrada en este estudio, que esta descrito dentro de los factores predictivos de la Policitemia. El tiempo de diálisis previo al trasplante tiene una media de 13.5 meses

CONCLUSIONES.

- La Policitemia post-trasplante renal se encontró en un 20.3% de los pacientes.
- El 75% de los pacientes desarrollaron Policitemia en los primeros 6 meses posterior al trasplante.
- No hay una diferencia en cuanto a la distribución por sexo.
- La mayor parte de los pacientes tiene una muy buena función del injerto en el momento del diagnóstico. El buen funcionamiento del injerto es fundamental para el desarrollo de la Policitemia.
- Se encontró rechazo agudo del injerto en una tercera parte de los pacientes, pero este fue previo al desarrollo de la Policitemia.
- En ninguno de los casos se observó estenosis de la arteria renal del injerto como complicación postrasplante.
- No se pudo determinar la causa de la insuficiencia renal crónica en la mayoría de los pacientes. Pero dentro de las causas identificables, el 33.3% corresponden a las Glomerulopatias.
- El triple esquema inmunosupresor se utilizó en la mayoría de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. McDonald SP, Graig JC. For the Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26): 2654-62.
2. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) National Data, Kidney Graft/Patient Survival. OPTN Web site. Available at <http://srtr.transplant.hrsa.gov>.
3. Marinella, MA. Hematologic abnormalities following renal transplantation, *Int J Nephrol Urol* 2010; 42:151-164.
4. Qunibi WY, Barri Y, Devol E, et al. Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int.* 1991; 40:1153-59.
5. Nies BA, Cohn R, Schrier SL. Erythema after renal transplantation. *N Engl J Med* 1965; 273:785-88.
6. Wickre CG, Normal DJ, Bennison A, et al. Post renal transplant erythrocytosis: A review of 53 patients. *Kidney Int* 1983; 23: 731-37.
7. Pollak R, Maddyx MS, Cohan J, et al. Erythrocythemia following renal Transplantation: Influence of diuretic therapy. *Clin Nephrol* 1988; 29: 119-23.
8. Thevenod F, Radtke HW, Grutzmacher P, et al. Deficient feedback regulation of erythropoietin in kidney transplant patients with polycythemia. *Kidney Int* 1983; 23: 227-32.
9. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, et al. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int.* 2003; 63:1187-94.
10. Dagher FJ, Ramos E, Erslev A, et al: Erythrocytosis after renal allotransplantation: Treatment by removal of the native kidneys. *South Med J* 1980; 73:940-42.
11. Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB, et al: Multiple sites estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients, *Transplantation.* 1990; 50:613-16.
12. Martino R, Oliver A, Ballarin JM, et al. Postrenal transplant erythrocytosis: Further evidence implicating erythropoietin production by native kidneys. *Ann Hematol* 1994; 68:201-03.
13. Fyhrquist F, Renlund M, Kuhlback B: Erythropoietin and renin after transplantation. *Scan J Urol Nephrol* 1975 29(Suppl): 143-45.
14. Friman S, Nyberg G, Blohme I: Erythrocytosis after renal transplantation Treatment by removal of the native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:969-73.
15. Lezaic V, Biljanovic LJ, Pavlovic-Kentera V, et al: Factors inducing posttransplantation Erythrocytosis *Eur J Med Res* 1997; 2:4007-12.
16. Lamperi S. Carrozi S: Erythroidprogenitor growth in erythrocytotic transplant patients *Artif Organs* 1985; 9:200-04.
17. Davis H.P. Polycythaemia following renal transplantation, *JRSM Open* 1987; 80:475-76.

18. Volpe M, Tritto C, Testa U et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profile. *Am J Cardiol* 1994; 74:468-73.
19. Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1999; 106:158-64.
20. Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN, Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis *Ann Int Med* 2001; 134:426-27.
21. Hudgson P, Pearce JM, Yeates WK. Renal artery stenosis with hypertension and high hematocrit. *Br Med J* 1967; 1:18-21.
22. Labeeuw M, Prost NF, Daoub S et al. Renal venous erythropoietin concentrations in hypertensive patients with unilateral renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:1190-93.
23. Vlahakos DV, Balodimos C, Papachristopoulos V et al. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 43:53-9.
24. Onoyama K, Sanai T, Motomura K, Fujishima M: Worsening of anemia by angiotensin converting enzyme inhibitors and its prevention by antiestrogenic steroid in chronic hemodialysis patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13 (suppl 3):27-30.
25. Julian BA, Brandley RR, Barker CV, et al: Losartan, and angiotensin II type 1 receptor antagonist, lowers hematocrit in posttransplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1104-08.
26. Pagel U, Jelkmann W, Weiss C: A comparison of the effects of artery constriction and anemia on the production of erythropoietin. *Pflugers Arch* 1988; 413:62-6.
27. Abbrecht PH, Malvin RL, Vander AJ: Renal production of erythropoietin and renin after experimental kidney infarction. *Nature* 1966; 211:1318-19.
28. Gupta M, Miller BA, Ahsan N, et al: Expression of angiotensin II type receptor on erythroid progenitors of patients with transplant erythrocytosis. *Transplantation* 2000; 70:1188-94.
29. Yasane T, Maki T, Nawata H et al, Effect of angiotensin II on secretion of adrenal androgens. *Endocrinol Jpn* 1984; 31:741-47.
30. Ifudu O, Uribarri J, Raiwani I, et al Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:518-22.
31. Teruel JL, Aguilera A, Marcen R, et al: Androgen therapy for anemia of chronic renal failure. Indications in the erythropoietin era. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30:403-8,
32. Zanjani ED, Banisadre M, Hormonal stimulation of erythropoietin production and erythropoiesis in anephric sheep fetuses. *Clin Invest* 1979; 64:1181-87.

33. Nielsen AH, Johannessen A, Poulsen K: Inactive plasma renin exhibits sex differences in mice. *Clin Sci* 1989; 76:439-46.
34. Chen YF, Naftilan AJ, Oparil S: Androgen-Dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19:456-63.
35. Azizi M, Rousseau A, Ezan E, et al. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases plasma level of the natural Stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline *J Clin Invest* 1996; 97:839-44.
36. Correa PN, Axelrad AA, Production of erythropoietin bursts by progenitor cells from adult human peripheral blood in an improved serum free medium: Role of insulin-like growth factor I. *Blood* 1991; 78:2823-33.
37. Sanders M, Sorba S, Dainiak N, Insulin-Like growth factors stimulate erythropoiesis ins serum-substituted umbilical cord blood cultures *Exp Hematol* 1993;21:25-30.
38. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, et al. Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: Role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 1998; 64:913-918.
39. Brox AG, Mangel J, Hanley JA, et al: Erythrocytosis after renal transplantation represents an abnormality of insulin like growth factor -I and its binding proteins. *Transplantation* 1998; 66:1053-58.
40. Glicklich D, Burris L, Urban A, et al : Angiotensin-converting enzyme inhibition induces apoptosis in erythroid precursors and affects insulin-like growth factor-I in posttransplantation erythrocytosis *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1958-64.
41. Besarab A, Caro J, Bruce EJ, et al: Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidn Int* 1987; 32:526-36.
42. Sinnassamy P and S.O Regan Polycythemia in pediatric renal transplantation. *Clin Nephrol* 1987; 27:242-44.
43. Qunibi WY, Barri Y, Devol, et al Factors predictive of post-transplant erythrocytosis. *Kidn Inter* 1991; 40:1153-59.
44. Besarab A, Caro J, Jarrel J, Burke J, Francos G, Mallon E, Karsch R, Effect of cyclosporine and delayed graft function on post-transplantation erythropoiesis. *Transplantation* 1985; 40:624-31.
45. Dagher FJ, Ramos E, Erslev AJ, Alongi SV, Karmi SA, Caro J: Are the native kidneys responsible for the Erythrocytosis in rer.al :allorecipients? *Transplantation* 1979; 28:496-98.
46. Webb DB, Price KA, Hutton RD, Newcombe RG, Salaman JR, Orchard JO, Polycythemia following renal transplantation: An association with azathioprine dosage, *Am J Nephrol* 1987; 7:221-25.
47. Burns GF, Begley CG, McCay RI, Triglia T, Werkmeister JA: "Supernatural" killer cells. *Inmunol Today* 1985; 6:370-72.

48. Teruel JL, Marcen R, Pelaez E, Ortuño J: Is there any relationship between azathioprine dosage and erythrocytosis after renal transplantation? *Am J Nephrol* 1988; 8:258.
49. Kiberd BA Post-Transplant erythrocytosis a disappearing phenomenon? *Clin Transplantation* 2009; 23: 800-06.
50. Stocknhunber F, Geissler K, Balcke P, et al. Polyglobulism in renal graft recipients due to a direct effect of cicloporim A. (abstract) 20th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Washington D.C., December 1987;13-16.
51. Sun CH, Ward HJ, Paul WL et al. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 321:151-57.
52. Paul P, Rothmann SA, Meagher RC. Modulation of erythropoietin production by adenosine. *J Lab Clin Med* 1988; 122: 168-73.
53. Julian BA, Brantley RR Jr, Barker CV, et al. Losartan, an angiotensin II type I receptor antagonist, lowers hematocrit in post transplant erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1104-08