

Documentos de Consenso

Anemia postrasplante renal

Editores especiales

M. Arias

J.M. Campistol

* Grupo de Trabajo del Proyecto Prometeo



Monografía realizada con la
colaboración de Roche S.A.



Grupo Editorial Nefrología

Director: Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

Editor ejecutivo: Roberto Alcázar Arroyo

Subdirectores: Andrés Purroy Unanua, Ángel Luis Martín de Francisco, Fernando J. García López

Directores honorarios: Luis Hernando Avendaño, David Kerr, Rafael Matesanz Acedos



COMITÉ DE REDACCIÓN (Editores de Área Temática)

Nefrología experimental

A. Ortiz*
J. Egido de los Ríos
S. Lamas
J.M. López Novoa
D. Rodríguez Puyol
J.M. Cruzado

IRC-metabolismo Ca/P

E. Fernández*
J. Cannata Andía
R. Pérez García
M. Rodríguez
J.V. Torregrosa

Diálisis peritoneal

R. Selgas*
M. Pérez Fontán
C. Remón
M.E. Rivera Gorriñ
G. del Peso

Nefrología clínica

M. Praga*
J. Ara
J. Ballarín
G. Fernández Juárez
F. Rivera
A. Segarra

Hipertensión arterial

R. Marín*
J.M. Alcázar
L. Orte
R. Santamaría
A. Rodríguez Jornet

Hemodiálisis

A. Martín Malo*
P. Aljama
F. Maduell
J.A. Herrero
J.M. López Gómez
J.L. Teruel

Nefropatía diabética

F. de Álvaro*
J.L. Górriz
A. Martínez Castela
J.F. Navarro
J.A. Sánchez Tornero
R. Romero

Nefropatía y riesgo vascular

J. Díez*
A. Cases
J. Luño

Trasplante renal

J. Pascual*
M. Arias
J.M. Campistol
J.M. Grinyó
M.A. Gentil
A. Torres

Nefropatías hereditarias

R. Torra*
X. Lens
J.C. Rodríguez Pérez
M. Navarro
E. Coto
V. García Nieto

Calidad en Nefrología

F. Álvarez-Ude*
M.D. Arenas
E. Parra Moncasi
P. Rebollo
F. Ortega

Nefrología pediátrica

I. Zamora*
N. Gallego
A.M. Sánchez Moreno
R. Vilalta

Enfermedad renal crónica

A.L. Martín de Francisco*
A. Otero
E. González Parra
I. Martínez
J. Portolés Pérez

Fracaso renal agudo

F. Liaño*
F.J. Gainza
J. Lavilla
E. Poch

Nefropatología

J. Blanco*
I.M. García
E. Vázquez Martul
A. Barat Cascante

Nefrología Basada en la Evidencia

Vicente Barrio* (Director de Suplementos), Fernando J. García López (Asesor de Metodología). Editores: María Auxiliadora Bajo, José Conde, Joan M. Díaz, Mar Espino, Domingo Hernández, Ana Fernández, Milagros Fernández, Fabián Ortiz, Ana Tato.

Formación Continuada (revista NefroPlus)

Andrés Purroy*, R. Marín, J.M. Taberner, F. Rivera, A. Martín Malo.

* Coordinadores de área temática.

COMITÉ EDITORIAL

A. Alonso
J. Arrieta
F.J. Borrego
D. del Castillo
P. Gallar
M.A. Frutos
D. Jarillo
V. Lorenzo
A. Mazuecos
A. Oliet
L. Pallardo
J.J. Plaza
D. Sánchez Guisande
J. Teixidó

J. Alsina
P. Barceló
J. Bustamante
A. Darnell
P. García Cosmes
M.T. González
L. Jiménez del Cerro
J. Lloveras
B. Miranda
J. Olivares
V. Pérez Bañasco
L. Revert
A. Serra
F.A. Valdés

F. Anaya
A. Barrientos
A. Caralps
P. Errasti
F. García Martín
M. González Molina
I. Lampreabe
B. Maceira
J. Mora
J. Ortuño
S. Pérez García
J.L. Rodicio
L. Sánchez Sicilia
A. Vigil

J. Aranzábal
G. Barril
F. Caravaca
C. de Felipe
S. García de Vinuesa
A. Gonzalo
R. Lauzurica
J.F. Macías
E. Martín Escobar
J.M. Morales
R. Peces
J.M. Taberner
A. Vallo
G. de Arriba

C. Bernis
E. Fernández Giráldez
F.J. Gómez Campderá
P. Gómez Fernández
E. Huarte
E. López de Novales
R. Marcén
J. Montenegro
A. Palma
L. Piera
J. Rodríguez Soriano
A. Tejedor

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

E. Burdmann (Brasil)
B. Canaud (Francia)
J. Chapman (Australia)
R. Coppo (Italia)
R. Correa-Rotter (México)

F. Cosío (USA)
G. Eknayan (EE.UU.)
A. Felsenfeld (EE.UU.)
J.M. Fernández Cean (Uruguay)
J. Frazao (Portugal)

M. Ketteler (Alemania)
Levin, Adeera (Canadá)
Li, Philip K.T. (Hong Kong, China)
L. Maccougall (Gran Bretaña)
P. Massari (Argentina)

S. Mezzano (Chile)
B. Rodríguez Iturbe (Venezuela)
C. Ronco (Italia)
J. Silver (Israel)
P. Stevinkel (Suecia)

A. Wiecek (Polonia)
C. Zoccali (Italia)



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
Edificio Blurbis
08917 Badalona
Tel. 902 02 09 07 - Fax. 93 395 09 95

Rambla del Cellar 117-119,
08190 Sant Cugat del Vallès, Barcelona
Tel. 93 589 62 64 - Fax. 93 589 50 77

Distribuido por:
E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.

SUSCRIPCIONES, PUBLICIDAD, EDICIÓN

Información y suscripciones:
Secretaría de la S.E.N. revistanefrologia@senefro.org
Tel. 902 929 210

Consultas sobre manuscritos:
soporte@revistanefrologia.com

© Copyright 2011. Grupo Editorial Nefrología. Reservados todos los derechos

• ISSN: 2014-1580

© Sociedad Española de Nefrología 2011. Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

Las Revistas del Grupo Editorial Nefrología se distribuyen exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Las Revistas del Grupo Editorial Nefrología están impresas en papel libre de ácido, norma ISO 9706.

JUNTA DIRECTIVA (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA)

Presidente:

Dr. D. Alberto Martínez Castela

Vicepresidenta:

Dra. D.ª Isabel Martínez

Secretario:

Dr. D. José Luis Górriz

Tesorerera:

Dra. D.ª María Dolores del Pino

Vocales:

Dr. D.ª Gema Fernández Fresnedo

Dra. D.ª Elvira Fernández Giráldez

Dr. D. Julio Pascual

Dr. D. José María Portolés

Director Grupo Editorial Nefrología:

Dr. D. Carlos Quereda Rodríguez

Coordinador del Registro de Diálisis y Trasplante:

Dr. D. Ramón Saracho

Coordinadores de Docencia e Investigación:

Dr. D. Juan Francisco Navarro

Dr. D. Juan María Cruzado

Responsable de la selección de trabajos:

Dra. D.ª Rosa Sánchez Hernández

Web Nefrología:
E-mail Dirección Editorial:

Direcciones de interés:
www.revistanefrologia.com
revistanefrologia@senefro.org
cquereda.hrc@salud.madrid.org

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE UN ARTÍCULO

NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO. Se elaborará siempre tras la oportuna valoración del Comité Editorial y del Director del Grupo Editorial Nefrología, quienes determinarán su extensión y características, y valorarán los posibles conflictos de interés con las fuentes de financiación. La preparación de un número monográfico será efectuada por uno o varios editores especiales delegados, que serán los responsables de todo el proceso. Dichos números están sujetos al proceso de revisión por pares. Las ediciones de la revista NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO no son sistemáticamente indexadas, y en ellas se incluyen los números especiales de NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA, temas monográficos, ponencias de reuniones de especial interés, etc.

NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO se encuadra en el Grupo Editorial Nefrología, órgano de la Sociedad Española de Nefrología que coordina la producción de ediciones impresas o en formato digital para transmisión de pensamiento científico nefrológico y formación continuada en Nefrología.

Todos los contenidos y material complementario publicados en NEFROLOGÍA, NEFROPLUS, NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO y otras ediciones de NEFROLOGÍA o del Grupo Editorial Nefrología, se incluyen en el sitio Web de NEFROLOGÍA (www.revistanefrologia.com) de acceso libre y gratuito, en el que se especifican el procedimiento de envío y las normas completas requeridas para la publicación de un artículo en la Revista.

PUBLICATION GUIDELINES

NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO. Independent issues that will be published following approval from the Editorial Committee and the Editor-in-chief of the Nefrología Publishing Group, who will specify their length and features and will assess the possible conflicts of interest with sources of financing. A monograph issue will be prepared by one or several specially assigned editors who will oversee the entire process. All issues are subject to the peer review process. NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO is a new journal which can be cited in NEFROLOGÍA, not all indexed. It publishes issues of EVIDENCE BASED NEPHROLOGY (NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA), monograph themes, papers presented at meetings of special interest, etc.

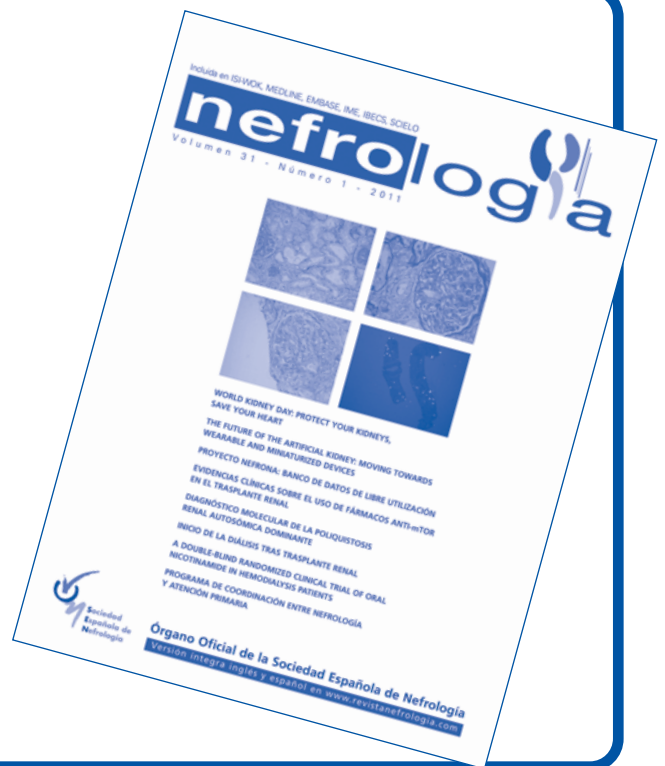
NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO belongs to the Grupo Editorial Nefrología publisher, which is a SEN member that manages printed and digital issues to publish scientific opinions regarding nephrology and continuing education in this area.

All of the contents and additional material published in NEFROLOGÍA, NEFROPLUS, NEFROLOGÍA SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO and other editions from Nefrología or Grupo Editorial Nefrología are included on the NEFROLOGÍA Web site (www.revistanefrologia.com) (free access). Information regarding the method for sending papers and the complete rules of publication in the journal can be easily accessed from the site.

¡Visítanos en Internet!

Entra en la Web y descubre las posibilidades de esta herramienta.

Búsqueda instantánea de la colección completa de NEFROLOGÍA desde 1981 hasta la actualidad.



<http://www.revistanefrologia.com>

Anemia postrasplante renal

Editores: M. Arias, J.M. Campistol

- 1 • **Introducción.**
Evolución del tratamiento de la anemia de la enfermedad renal
M. Arias, J.M. Campistol, A.L.M. de Francisco

- 3 • **Etiopatogenia, prevalencia y factores de riesgo de la anemia del trasplante renal**
R. Romero, A. Alonso, J.J. Amenábar, S. Caparrós, J.M. Díaz, P. Errasti, J. Fijo, P. Fraile,
E. González, A. Gutiérrez, A. Hernández, M.J. Sanahuja, R. Sánchez

- 8 • **Anemia postrasplante: morbilidad cardiovascular, mortalidad y evolución del injerto**
R. Marcén, A. Alonso, B. Bayés, V. Cabello, F. Cofán, M. Crespo, A. Franco, E. Gallego,
T. García-Álvarez, G. Gómez-Marqués, C. Gómez-Alamillo, E. Luna, M. Osorio

- 16 • **Tratamiento de la anemia postrasplante renal**
F. Moreso, R. Alegre, G. Ariceta, I. Beneyto, C. Bernis, N. Calvo, J.F. Crespo, P. Delgado,
R. Gallego, E. Gómez, R. Guerra, D. Navarro, M.A. Rodríguez, E. Sola

Evolución del tratamiento de la anemia de la enfermedad renal

M. Arias¹, J.M. Campistol², A.L.M. de Francisco¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

² Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2011;2(2):1-2

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jun.10979

Para quienes hace mucho tiempo que nos ocupamos de las enfermedades renales, y más concretamente de los tratamientos sustitutivos de la enfermedad renal crónica mediante diálisis y trasplante, la introducción de la eritropoyetina para su uso comercial en 1988^{1,2} fue un avance sin precedentes. Los estudios clínicos iniciales demostraron unos resultados tan favorables en los pacientes en diálisis que la eritropoyetina fue aceptada por las Agencias Reguladoras para tratamiento solamente tres años después de su descubrimiento. Con el tiempo, los beneficios se demostraron también en pacientes con enfermedad renal crónica que todavía no estaban siendo tratados mediante técnicas de diálisis: corrección de la anemia, eliminación de la necesidad de transfusiones y una mejora en la calidad de vida y en la capacidad para el ejercicio. Más tarde los efectos de la corrección de la anemia sobre la mortalidad fueron estudiados retrospectivamente concluyendo que valores de hemoglobina por debajo de 12 g/dl aumentaban la mortalidad de los pacientes en diálisis³.

Sin embargo, los estudios aleatorizados controlados que se realizaron posteriormente introdujeron, ciertamente, una gran confusión respecto a estas conclusiones. El estudio de Besarab, en 1998⁴, sobre pacientes en hemodiálisis con cardiopatía isquémica conjuntamente con un estudio posterior de Parfrey⁵, en el que los pacientes en hemodiálisis no presentaban una morbilidad tan elevada, no demostraban que los pacientes aleatorizados para un nivel de hemoglobina más elevada se comportaran de forma diferente, con excepción de la necesidad de transfusiones. Posteriormente, en el

año 2006 dos nuevos estudios que se realizaron en pacientes no incluidos en diálisis, CHOIR⁶ y CREATE⁷, tampoco demostraron un beneficio claro en el grupo de hemoglobina más elevada. Por muchas razones, incluidas las imperfecciones en el diseño de estos estudios, se inició el estudio TREAT. Se publicó en el año 2010⁸ y se concentró en número de eventos, incluyendo a 4.038 pacientes diabéticos tipo 2 con enfermedad renal crónica en estadios III/IV no en diálisis. Los resultados del Treat hicieron reconsiderar el empleo de los productos eritropoyéticos como tratamiento estándar en pacientes diabéticos y se recomendaron niveles bajos, aunque adecuados, de hemoglobina. La necesidad de dosis altas de eritropoyetina para alcanzar la hemoglobina deseada en estos estudios levantó sospechas sobre la dosis de productos eritropoyéticos como marcadores de riesgo.

La diferencia entre los estudios observacionales y los estudios aleatorizados controlados tenía que ser explicada de alguna forma. Los datos de los estudios prospectivos demuestran que, cuando se consigue corregir la hemoglobina, independientemente de las dosis, una hemoglobina alta se asocia con una mejoría en la evolución de los pacientes y una hemoglobina más baja, con una evolución peor. Por tanto, parece que es la resistencia intrínseca a la eritropoyetina lo que motiva que para alcanzar la hemoglobina deseada se eleven progresivamente las dosis de eritropoyetina sin conseguirlo. Es, pues, la asociación de altas dosis de eritropoyetina y baja hemoglobina lo que caracteriza a los pacientes resistentes que son precisamente los que presentan una mayor morbimortalidad⁹.

Todos estos estudios realizados en población con enfermedad renal crónica o en diálisis no se han llevado a cabo en la población sometida a trasplante, que precisamente tiene

Correspondencia: Manuel Arias

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

manuelarias@humv.es

factores importantes que pueden hacerla resistente a la eritropoyetina. Sabemos que existe un porcentaje importante de pacientes sometidos a trasplantes que presentan anemia, en cualquier momento de la evolución, y cuya incidencia depende de los criterios de definición y del estadio de función renal. Hasta hace poco tiempo, esta anemia postrasplante ha recibido poca atención y desde luego aún menos como factor de riesgo de otras complicaciones como mortalidad, evolución del injerto y del paciente. Fue en el año 2003, con la publicación del Transplant European Survey on Anemia Management (TRESAM)¹⁰, cuando se inició un acercamiento más adecuado a la anemia en el paciente con trasplante renal funcional. El estudio puso de manifiesto deficiencias en el diagnóstico de anemia, en el estudio del metabolismo del hierro, en la prescripción de agentes para tratar la anemia (hierro y eritropoyetina) y en las consecuencias a largo plazo de todo ello. La mayoría de los estudios posteriores han sido observacionales y la aplicación a la población sometida a trasplante de los estudios previamente realizados en pacientes con enfermedad renal crónica o en diálisis no deja de ser una conjetura.

Ésta es la razón por la cual hemos querido actualizar en el proyecto PROMETEO todo aquello relacionado con la anemia y el trasplante renal. El objetivo es conocer cuál es la situación y dónde están las lagunas tanto en los aspectos clínicos como en los de investigación. ¿Son trasladables los estudios observacionales y aleatorizados ya realizados a la población sometida a trasplante renal? ¿Las conclusiones del TREAT podrían ser aplicadas al paciente diabético con anemia y trasplante renal funcional? ¿Y a los no diabéticos? ¿Las recomendaciones recientes del grupo europeo ERBP¹¹ pueden incluir también a los pacientes sometidos a trasplante renal? Parece preciso ampliar el conocimiento sobre la anemia en el paciente sometido a trasplante renal, no sólo para mejorar clínicamente a los pacientes sino también para responder a las preguntas necesarias que impulsen la realización de estudios prospectivos que nos acerquen a la respuesta adecuada.

En este número de la Revista se incluyen los aspectos relacionados con la etiopatogenia, la prevalencia y los factores de riesgo de la anemia del trasplante renal. También se presentan sus consecuencias sobre la morbimortalidad cardiovascular y la evolución del injerto y se exponen con clari-

dad las conclusiones del grupo sobre la actitud práctica para la corrección de la anemia en estos pacientes, tanto con hierro oral o intravenoso como con eritropoyetina. Esperamos con ello ayudar a las decisiones en la clínica diaria y, al mismo tiempo, impulsar el interés sobre un tema que hasta el momento no es lo suficientemente conocido para nosotros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986;22:1175-8.
2. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-8.
3. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Low Hb Levels are Associated with Increased Mortality and Hospitalization in HD Patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:94-111.
4. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1988;339:584-90.
5. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *JASN* 2005;16:2180-9.
6. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al, the CHOIR Investigators. Correction of anemia with Epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
7. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071-84.
8. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU, et al, the TREAT Investigators A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
9. De Francisco AL, Aljama P, Arias M, Fernández E, Górriz JL, Gómez JM, et al. Anaemia correction in diabetic patients with chronic kidney disease without substitutive treatment: teachings from TREAT study. *Nefrología* 2010;30(1):15-20.
10. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003;3:835-45.
11. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(9):2846-50.

Etiopatogenia, prevalencia y factores de riesgo de la anemia del trasplante renal

R. Romero¹, A. Alonso², J.J. Amenábar³, S. Caparrós⁴, J.M. Díaz⁵, P. Errasti⁶, J. Fijo⁷, P. Fraile⁸, E. González⁹, A. Gutiérrez¹⁰, A. Hernández¹¹, M.J. Sanahuja¹², R. Sánchez¹³

¹ Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

² Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Bilbao

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

⁵ Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

⁶ Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia.

Nefrología Sup Ext 2011;2(2):3-7

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jun.10980

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación en 2003 del Transplant European Survey on Anemia Management (TRESAM)¹, el interés por la anemia en el paciente sometido a trasplante renal ha aumentado singularmente. El estudio multicéntrico analizaba a 4.263 pacientes europeos, el 24% de ellos españoles, y sorprendía no sólo por la elevada prevalencia de la anemia, del 39%, sino también por el escaso tratamiento con eritropoyetina, puesto que únicamente el 17% de los pacientes con anemia grave recibían esta medicación y en no más del 25% de los pacientes se habían realizado estudios sobre el estado de los depósitos de hierro^{2,3}. Además, la anemia, al ser un factor de riesgo para la hipertrofia ventricular, podría influir en la morbimortalidad del paciente con trasplante renal. Por estas razones, y dada la ausencia de guías de manejo de la anemia del trasplante renal en 2009, parecía interesante que el Grupo Prometeo profundizara en este tema.

Nuestro grupo se ha encargado de analizar la fisiología de la recuperación de la anemia, la definición, la prevalencia y los distintos factores de riesgo para el desarrollo de la anemia del trasplante, para lo cual tras una búsqueda en PubMed se eligieron los 26 estudios más relevantes, dos para cada uno de los 13 componentes del grupo más cuatro revisiones generales del tema en los que nos hemos basado para elaborar un documento de consenso.

FISIOLOGÍA DE LA RECUPERACIÓN DE LA ANEMIA TRAS EL TRASPLANTE

Los estudios que analizan la recuperación de la anemia en el trasplante son escasos y se publicaron hace más de 20 años, por lo que las características de donantes, de los receptores y la inmunosupresión utilizada son distintas a los actuales, pero todos^{4,6} coinciden en que tras un trasplante renal realizado con éxito las principales causas de la mejoría de la eritropoyesis son el aumento de producción de eritropoyetina (EPO) y la corrección de las alteraciones metabólicas urémicas (grado de evidencia A).

Correspondencia: Rafael Romero Burgos
Servicio de Nefrología.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
rromburg@hotmail.com

En el postrasplante inmediato se ha descrito una elevación de los niveles de EPO sérica de hasta 10 veces su valor basal, que desaparece rápidamente y al que no sigue una mejoría de la eritropoyesis, probablemente por persistir el medio urémico^{4,6} (grado de evidencia B). Este primer pico de EPO se ha atribuido a la isquemia que sufre el riñón donado o a la pérdida de sangre durante la intervención quirúrgica⁴. Al recuperar la función renal se produce un nuevo aumento de la producción de EPO que alcanza cuatro veces los niveles basales y que se prolonga durante varias semanas hasta que se normaliza el balance entre masa de células rojas y EPO^{4,6} (grado de evidencia B). Sin embargo, algunos pacientes corrigen la anemia con incrementos mínimos de EPO y en los que tienen ferropenia la secreción de EPO puede ser más intensa y prolongada.

La necrosis tubular postrasplante y el rechazo agudo impiden o retardan la producción de EPO^{4,6} (grado de evidencia A).

DEFINICIÓN DE LA ANEMIA

No hay una única definición de anemia en la literatura y, como se recoge en la tabla 1, las distintas Sociedades y guías de buena práctica no coinciden⁷⁻¹⁰.

El grupo recomienda la utilización del criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la definición de anemia y considerar igualmente como anémico a todo paciente tratado con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AAE), independientemente de las cifras de hemoglobina (Hb) (grado de evidencia C).

En pacientes pediátricos se define la anemia cuando la Hb desciende por debajo del percentil 5 de la población general según edad y sexo⁸ (grado de evidencia C).

Tabla 1. Diagnóstico de la anemia

Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷

- Anemia leve: Hb <13 g/dl en hombres y <12 g/dl en mujeres
- Anemia moderada: Hb 11-12 g/dl en hombres y 10-11 g/dl en mujeres
- Anemia grave: Hb <11 g/dl en hombres y <10 g/dl en mujeres

Guías KDOQI⁸ y United Kingdom Renal Association (UKRA)⁹

- Hb <12 g/dl en hombres y <11 g/dl en mujeres

Revised European Best Practice Guidelines¹⁰

- Hb <13,5 g/dl en hombres, <11,5 g/dl en mujeres y <12 g/dl en hombres mayores de 70 años

Hb: hemoglobina.

PREVALENCIA

La prevalencia depende no sólo de la definición de anemia que se considere, sino, y sobre todo, del tiempo de evolución en que se mida, puesto que en el momento del trasplante la mayoría de los pacientes están anémicos, en los meses siguientes mejora la Hb y, posteriormente, si hay disfunción crónica del injerto aumenta la tasa de anemia. Esto se evidencia en el estudio retrospectivo de cohortes de Mix, et al.² en el que se analiza la presencia de anemia (hematocrito <36%) en 240 pacientes seguidos durante cinco años y en el que se encuentra una prevalencia de casi el 80% en el primer mes que disminuye de forma progresiva hasta alcanzar un mínimo del 20% al primer año, para, posteriormente, incrementarse hasta el 35% al quinto año.

Como era de esperar, los distintos estudios epidemiológicos muestran prevalencias no coincidentes, ya que la definición de anemia no es siempre la misma y tampoco el tiempo de evolución. En la tabla 2 se exponen los resultados de seis estudios^{1,11-15} con más de 600 pacientes cada uno. Como se puede apreciar, la prevalencia después del

Tabla 2. Prevalencia de la anemia postrasplante

	Pacientes	Anemia severa	Anemia moderada	Anemia leve	Total	Evolución (años)
Vanrenterghem, et al. ¹	4.263	8,5 (%)	12 (%)	18 (%)	38,5 (%)	3
Molnar, et al. ¹¹	951	7 (%)	9 (%)	18 (%)	34 (%)	5
Fernández Fresnedo, et al. ¹⁵	2.102	21(%)		No hay datos	21 (%)	8
Imoagene, et al. ¹²	626	Hemoglobina >12			20 (%)	1
Ghafari, et al. ¹³	650	6 (%)	12 (%)	21 (%)	39 (%)	6
Al Khory, et al. ¹⁴	805	4 (%)	42 (%)		46 (%)	8

primer año de trasplante es del 20-40% y, en el caso de la anemia severa, según la definición de la OMS, del 4-9%.

En población pediátrica, la prevalencia según un estudio cooperativo español (no publicado) es del 44%, pero en alguna serie¹⁶ alcanza el 80% de los sometidos a trasplante a los 60 meses de evolución.

FACTORES DE RIESGO

Tras el trasplante, pueden aparecer causas habituales de anemia como son las pérdidas de sangre, hemodilución, déficit de hierro o folatos, infecciones, neoplasias y las relacionadas con fármacos, incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) e inmunosupresores¹⁷ (grado de evidencia A).

Además de estas causas obvias, distintos estudios retrospectivos y transversales han encontrado diferentes factores de riesgo asociados con la anemia de trasplante. Dadas las características de los estudios, los factores de riesgo asociados con la aparición de anemia se consideraron de bajo nivel de evidencia, salvo para la disminución de la función renal, que es un factor de riesgo presente en todos los estudios.

Entre ellos destacan los episodios de rechazo agudo^{1,12}, la edad del receptor^{3,12,14,18} y del donante^{1,12}, el sexo femenino^{2,12,14,18}, la raza negra¹² y la hipoalbuminemia¹³. La poliquistosis renal se comporta como factor preventivo^{1,18} (grado de evidencia C).

Función renal

En el estudio TRESAM¹, una creatinina mayor de 2 mg/dl se asocia con un índice de riesgo de 7,5 (intervalo de confianza [IC], 5,7-9,8) de tener anemia severa. Resultados similares demuestran todos los estudios^{12,11-16,18}. Mix, et al.² demuestran, además, que el filtrado glomerular (GFR) calculado a los seis meses de evolución predice el desarrollo de anemia a 12 meses. Por todo ello, concluimos que la función renal es el factor de riesgo de más peso en la predicción de anemia (grado de evidencia A).

Sin embargo, en un estudio de casos y controles¹⁹ en el que se comparaban 850 pacientes sometidos a trasplante con pobla-

ción no sometida a trasplante de igual sexo, edad, tasa de diabetes y GFR calculado, la frecuencia de anemia cuando el CCr es mayor de 60 ml/min es del 22% en los sometidos a trasplante y de sólo el 1,7% en los controles, mientras que es del 63 frente al 29% cuando el CCr es menor de 30 ml, lo que indica la existencia de otros factores causales de la anemia en el paciente sometido a un trasplante renal, más relevantes cuanto mejor sea la función renal (grado de evidencia A),

Déficit de hierro

En el postrasplante inmediato se producen pérdidas hemáticas secundarias a la intervención quirúrgica y a flebotomías repetidas, lo que, unido a la utilización de hierro para la síntesis de Hb, puede llevar a la depleción de los depósitos de hierro. Moore, et al.⁶, en un estudio aleatorizado y prospectivo, demuestran que durante los seis primeros meses aparece o empeora la ferropenia medida por la ferritina y que el tratamiento con hierro oral acelera la corrección de la anemia y evita la depleción de hierro, aunque finalmente en todos los casos se normaliza el hematocrito, por lo que concluimos que tras el trasplante los depósitos de hierro tienden a disminuir si no se administran suplementos (grado de evidencia B).

Después del primer año del trasplante, algunos estudios epidemiológicos muestran que algunos parámetros que evalúan el estado férrico son factores de riesgo para la anemia, pero su interpretación es dudosa. Según Lorenz, et al.¹⁸ un 28% de los pacientes anémicos de su serie tienen una tasa de hematíes hipocromos mayor de 2,5%, lo que podría indicar un déficit de hierro. También el índice de saturación de transferrina menor de 20% se correlaciona con la anemia^{11,13,18}, lo que indica ferropenia, pero también inflamación o enfermedad crónica. Por el contrario, el nivel de transferrina sérica que está alto cuando hay déficit de hierro se correlaciona de forma positiva con la Hb^{13,18}, probablemente por ser un marcador del estado nutricional y, por lo tanto, un indicador negativo de la inflamación. La ferritina sérica es un reactante de fase aguda y los pacientes con más anemia son los que tienen valores más elevados de ferritina^{14,18}, si bien un 21% de los pacientes descritos por Lorenz, et al.¹⁸ tienen una ferritina inferior a 32 µg/l, lo que indica déficit de hierro.

Así que, aunque el déficit absoluto o funcional de hierro es un factor de gran relevancia clínica en la anemia del

paciente con insuficiencia renal y los criterios para su diagnóstico están bien determinados, en los pacientes sometidos a trasplantes los índices que reflejan la ferropenia no se encuentran bien definidos. Tanto la ferritina como el índice de saturación de transferrina se ven interferidos por la inflamación (grado de evidencia C).

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

Ambos fármacos se han utilizado en el tratamiento de la eritrocitosis postrasplante y se han descrito como factor de riesgo de la anemia en el paciente sometido a trasplante^{1,20,21}; sin embargo, las diferencias de la Hb entre los pacientes tratados con ARA II y no tratados son pequeñas ($12,9 \pm 2$ frente a $13,2 \pm 1,9$ g/dl; $p < 0,01$)¹, por lo que los beneficios del tratamiento pueden compensar su uso. Concluimos que los ARA II y los IECA se asocian con una disminución de la Hb, que es dosis-dependiente (grado de evidencia B).

Inmunosupresores

Todos los fármacos inmunosupresores pueden tener relevancia en la anemia del paciente sometido a un trasplante renal.

Los corticoides favorecen la formación de hematíes y los protocolos de retirada de estos fármacos podrían disminuir la Hb de una forma directa o a través de cambios en los niveles de ácido micofenólico (AMF)¹⁷ (grado de evidencia D).

Los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina A y tacrolimus, no tienen efecto mielotóxico, pero ambos pueden causar anemia hemolítica en pacientes determinados¹⁷ (grado de evidencia A).

Por el contrario, tanto la azatioprina como el AMF pueden causar depresión medular y anemia. Pese a que la acción del AMF es más selectiva que la de la azatioprina al inhibir exclusivamente la síntesis *de novo* de las purinas, su efecto anemizante es mayor e incluso se han descrito casos de aplasia pura de células rojas²². Algunos estudios epidemiológicos han evidenciado estas diferencias^{13,20,23} y en el Tricontinental MMF Study²⁴, en que se incluyeron de forma prospectiva, aleatorizada y doble ciego 503 pacientes, la incidencia de anemia fue del 15% en el grupo tratado con 2 g/día de micofenolato mofetil (MMF) frente al 10% en el grupo tratado con azatioprina, por lo concluimos que el uso de MMF se asocia con un mayor grado de anemia comparado con la azatioprina (grado de evidencia A).

El sirolimus y el everolimus también producen depresión medular y anemia por su efecto antiproliferativo. Friend, et

CONCEPTOS CLAVE

1. La recuperación de la eritropoyesis tras el trasplante renal se debe al aumento de producción de eritropoyetina y a la corrección del medio urémico.
2. Se recomienda definir la anemia siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud y considerar también como anémico a todo paciente tratado con agentes estimulantes de la eritropoyesis, independientemente de las cifras de hemoglobina.
3. La prevalencia de la anemia en esta población es elevada y la anemia grave, según la definición de la Organización Mundial de la Salud, es del 4-9% después del primer año del trasplante.
4. En el paciente sometido a un trasplante renal pueden aparecer causas habituales de

anemia como son las pérdidas hemáticas, hemodilución, déficit de hierro o folatos, infecciones, neoplasias y las relacionadas con fármacos incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los inmunosupresores, especialmente el ácido micofenólico, el sirolimus y el everolimus.

5. El diagnóstico del déficit absoluto o funcional de hierro es difícil en esta población, ya que la ferritina y el índice de saturación de transferrina están muy interferidos por la inflamación.
6. La función renal es el principal factor de riesgo para la aparición de anemia.

al.²⁵, en un subanálisis del Rapamune Maintenance Regimen Trial, analizan la evolución de la anemia. A los seis meses, el grupo tratado con sirolimus y esteroides presenta una mayor incidencia de anemia que los tratados con ciclosporina, sirolimus y esteroides, pero a los cinco años la relación se invierte, con un 69% de los pacientes del primer grupo sin anemia frente a un 38% en el segundo, por lo que concluimos que los inhibidores de m-TOR (*mammalian target of rapamycin*) causan supresión medular y anemia, particularmente en las fases iniciales del tratamiento y su efecto puede ser menor tras el paso del tiempo (grado de evidencia A).

En el mismo sentido, Agustine, et al.²⁶ analizan de forma retrospectiva la prevalencia de anemia en 214 trasplantes de páncreas-riñón en pacientes tratados con MMF o sirolimus a los 12 meses del trasplante; ésta fue del 31 frente al 57%, respectivamente ($p < 0,001$), por lo que se podría concluir que el AMF en asociación con anticalcineurínicos produce menos anemia que los inhibidores de la m-TOR más anticalcineurínicos (grado de evidencia B).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3:835-45.
2. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426-33.
3. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002;2:429-35.
4. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DBN. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 1989;321:151-7.
5. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 1987;32:526-36.
6. Moore LW, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO. Factors affecting erythropoietin production and correction of anaemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1994;8:358-64.
7. WHO. Nutricional Anemia. World Health Organization Technical Report Series No. 405. Geneva. Switzerland: World Health Organization, 1968.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001;37(Suppl 1):S182-238.
9. The Renal Association. Treatment of Adult and Children with Renal Failure. Standards and Audit Measures (ed 3). London, UK: Royal College of Physicians of London and the Renal Association, 2002.
10. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004 19(Supl 2):2-3.
11. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Kovacs A, Pap J, Rempfort A, et al. Anemia in kidney transplanted patients. *Clin Transplant* 2005;19:825-33.
12. Imoagene-Oyediji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240-7.
13. Ghafari A, Noori-Majelan N. Anemia among long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2008;40:186-8.
14. Al-Khoury S, Shah N, Afzali B, Covic A, Taylor J, Goldsmith D. Transplantation anaemia in adult and paediatric renal allograft recipients. Guy's Hospital experience. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1974-80.
15. Fernandez Fresnedo G, Palomar R, Rodrigo E, Ruiz JC, De Francisco AL, Cotorruelo JG, et al. Prevalence of anemia in renal transplant patients: result from MOST, an observational trial. *Transplant Proc* 2005;37:3821-2.
16. Yorgin PD, Belson A, Sanchez J, Al Uzri AY, Sarwal M, Bloch DA, et al. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1306-18.
17. Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, Mikhail A, Covic A, Goldsmith D. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:519-36.
18. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, Furrer A, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:794-7.
19. Chadban SJ, Baines L, Polkinghorne K, Jefferys A, Dogra S, Kanganas C, et al. Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. *Transplantation* 2007;83:1283.
20. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker AJ. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *Am Soc Nephrol* 2004;15:1347-52.
21. Ersoy A, Kahvecioglu S, Ersoy C, Cift A, Dilek K. Anemia due to losartan in hypertensive renal transplant recipients without posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc* 2005;37:2148-50.
22. Engelen W, Verpooten GA, Van der PM. Four cases of red blood cell aplasia in association with the use of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2003;60:119-24.
23. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029-37.
24. Ourahma S, Mercadal L, Tezenas du Montcel S, Assogha D. Anemia in the period immediately following renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1446-50.
25. Friend G, Mota A, Grandaliano G, Campistol JM, Brault Y, Burke JT, for the Rapamune Maintenance Regimen (RMR) Study Group. Incidence of anemia in sirolimus-treated renal transplant recipients: the importance of preserving renal function. *Transpl Int* 2007;20:754-60.
26. Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, Bodziak KA, Siegel C, Hricik DE. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:2001-6.

Anemia postrasplante: morbilidad cardiovascular, mortalidad y evolución del injerto

R. Marcén¹, A. Alonso², B. Bayés³, V. Cabello⁴, F. Cofán⁵, M. Crespo⁶, A. Franco⁷, E. Gallego⁸, T. García-Álvarez⁹, G. Gómez-Marqués¹⁰, C. Gómez-Alamillo¹¹, E. Luna¹², M. Osorio¹³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital La Coruña. La Coruña

³ Servicio de Nefrología. Hospital Trias y Pujol. Badalona, Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital General de Alicante.

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Nefrología Sup Ext 2011;2(2):8-15

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jun.10981

INTRODUCCIÓN

Los efectos de la anemia sobre la morbilidad y mortalidad han sido estudiados en varias poblaciones. En la población general, niveles bajos de hematocrito se asocian con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en hombres y con un mayor índice de masa ventricular en hombres y mujeres posmenopáusicas¹. En el enfermo con insuficiencia cardíaca, se asocia con un mayor riesgo de hospitalización y con una mayor mortalidad², mientras que en el enfermo con enfermedad coronaria los efectos son menos consistentes³. Es una complicación muy frecuente en el enfermo con insuficiencia renal crónica (IRC), cuya prevalencia se asocia con la función del injerto y con el déficit de

eritropoyetina. Se considera un factor de riesgo para diversas complicaciones cardiovasculares como aumento del tamaño del corazón, HVI, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y angina^{4,7}. La anemia también es una complicación frecuente en el enfermo en tratamiento con diálisis y, al igual que ocurre con el enfermo con IRC, se asocia con complicaciones cardiovasculares⁴; en estos enfermos el control de la anemia puede mejorar la HVI y la supervivencia. La disponibilidad de eritropoyetina recombinante ha permitido el tratamiento de esta complicación y la National Kidney Foundation estableció los objetivos de tratamiento⁸ que hoy día son generalmente aceptados⁹. En el enfermo sometido a trasplante, la anemia postrasplante (APT) es una complicación frecuente en cualquier momento de la evolución, y la incidencia depende de los criterios de definición y del estadio de función renal¹⁰⁻¹². Hasta hace poco tiempo, la APT ha recibido poca atención como tal, y menos como factor de riesgo de otras

Correspondencia: Roberto Marcén Letosa
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Catra. de Colmenar Viejo, km 9,1, 28034, Madrid.
rmarcen.hrc@salud.madrid.org

complicaciones¹³. Por este motivo, no hay muchos estudios que hayan investigado la asociación entre la APT y las complicaciones cardiovasculares, incluyendo la mortalidad, y la evolución del injerto y del enfermo, y la mayoría son estudios retrospectivos. Pero el receptor de un trasplante renal es un enfermo que en su mayoría presenta un grado importante de disfunción del injerto que conlleva, entre otras complicaciones, el desarrollo de anemia. Además, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de fallecimiento de estos enfermos. Como en el caso de la IRC, en riñones nativos podría existir un nexo entre disfunción del injerto, anemia y eventos cardiovasculares (figura 1), lo que se ha denominado el síndrome cardiorrenal¹⁴.

El propósito del presente trabajo es analizar el grado de evidencia científica del impacto de la APT en los eventos cardiovasculares, en la mortalidad cardiovascular y mortalidad global, y en la evolución del injerto renal.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos sobre APT en Pub-Med. Al final se seleccionaron 18 artículos en los que se analizaban la relación entre APT y eventos cardiovasculares como HVI (un artículo), ICC (cuatro artículos), eventos cardiovasculares (tres artículos) y cardiopatía isquémica (un artículo); la relación de la APT con la mor-

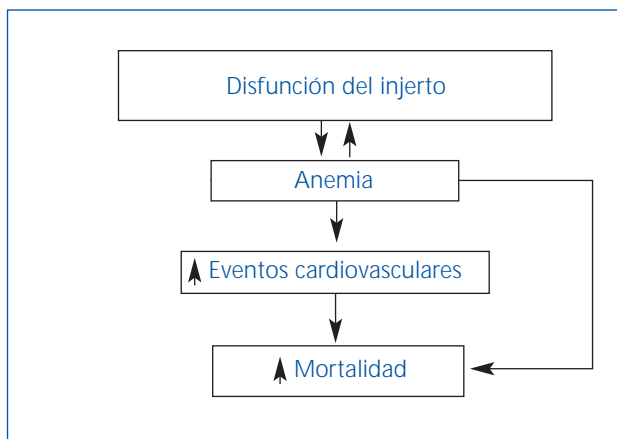


Figura 1. Posible interrelación entre la anemia postrasplante y la evolución del injerto y del enfermo.

talidad global (siete artículos) y cardiovascular (dos artículos), y la relación entre APT y evolución del injerto (seis artículos). Algunos de estos artículos analizaban varios de los aspectos citados. Además, también se analizaron el impacto del uso de eritropoyetina pretrasplante y la resistencia a este tratamiento como factor pronóstico (dos artículos) y los efectos del tratamiento con eritropoyetina postrasplante que incluyó un artículo y un abstract. El análisis de calidad y clasificación por niveles de evidencia se realizó según los criterios de Oxford y se expresó como grado de recomendación¹⁵.

RESULTADOS

Eventos cardiovasculares (tabla 1)

Hipertrofia ventricular izquierda

Los enfermos en diálisis presentan HVI, cuya prevalencia aumenta con el tiempo en dicho tratamiento y se ha atribuido a los efectos de la uremia y de la propia diálisis. En estudios prospectivos el trasplante renal mejoró la prevalencia de la HVI, cuando ésta se evaluó mediante estudios ecográficos^{16,17}. Para algunos autores ésta no sería la forma de medir la evolución, sino la resonancia magnética y cuando se utilizó esta técnica no hubo mejoría postrasplante de la HVI¹⁸. No hay apenas estudios en los que haya investigado el efecto de la APT en el desarrollo o persistencia de la HVI tras el trasplante. Nosotros sólo hemos encontrado un estudio retrospectivo de 473 enfermos, en el que los autores observaron, mediante un análisis de regresión lineal múltiple, que la APT se correlacionaba con el voltaje de Cornell, según el cual la HVI se define como la suma de R en aVL más S en V3 mayor de 2,0 mV en mujeres y de 2,8 mV en hombres¹⁹. La importancia de conocer el posible tratamiento de la HVI se debe a que se trata de un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca postrasplante^{19,20}.

Insuficiencia cardíaca congestiva

La ICC es frecuente en el enfermo en diálisis y es un factor de riesgo de mortalidad. En el enfermo sometido a

Tabla 1. Anemia postrasplante y eventos cardiovasculares

Autor	Tipo de estudio	N.º de casos	Evento	Grado de evidencia
Rigatto et al. ¹⁹	Retrospectivo, dos centros	473	Media de la hemoglobina En el primer año se asoció con voltaje Cornell	C
Rigatto et al. ²¹	Retrospectivo, dos centros	638	Media de la hemoglobina. En el primer año se asoció con ICC	C
Rigatto et al. ¹⁹	Retrospectivo, dos centros	473	Media de la hemoglobina. En el primer año se asoció con ICC	C
Lentine et al. ²²	Registro (USRD)	27.011	Anemia se asoció con ICC	C
Borrows et al. ²³	Prospectivo, un centro	132	Hemoglobina medida a 1, 3, 6, 12 meses se asoció con ICC a partir de un mes	C
Djamali et al. ²⁴	Retrospectivo, un centro, diabéticos, trasplante PR	404	Media de hematocrito cada 30 días se asoció con eventos cardiovasculares los primeros seis meses	C
Rigatto et al. ²⁰	Retrospectivo, dos centros	638	Media de la hemoglobina en el primer año no se asoció con CI	C
Vanreenterghem et al. ²⁶	Retrospectivo, dos centros	1.160	El hematocrito no se asoció con eventos cardiovasculares	C

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; PR: páncreas-riñón; CI: cardiopatía isquémica.

trasplante se ha estudiado menos, pero en alguna serie fue tan frecuente como la cardiopatía isquémica²¹. Varios estudios han investigado el impacto de la anemia en el desarrollo de ICC postrasplante^{19,21-23}. Borrows et al.²³ investigaron de forma prospectiva la prevalencia de ICC y su asociación con la anemia en el primer año postrasplante en 132 receptores de trasplante renal; 23 enfermos presentaron ICC a partir del primer mes. En el análisis multivariante la anemia y el filtrado glomerular (GFR) fueron factores de riesgo asociados con la ICC; por la supuesta colinearidad, el análisis se repitió omitiendo el GFR, sin observarse variaciones en los resultados. En un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 638 receptores de trasplante renal con injerto funcionando a un año y sin antecedentes de cardiopatía previa, 63 desarrollaron ICC postrasplante. El riesgo aumentaba un 24% por cada descenso de la hemoglobina de 1 g/dl y la hemoglobina utilizada era el valor medio durante el primer año postrasplante¹⁸. Estos resultados fueron confirmados por estos autores en un estudio posterior en el que se incluyeron 473 enfermos en quienes el riesgo de ICC aumentaba un 36% por cada 1 g/dl de hemoglobina²¹. En estudios de registro United Network for Organ Sharing (UNOS) y Medicare que incluyeron a 27.011 enfermos tanto la anemia pretrasplante como la APT fueron factores asociados con el desarrollo *de novo* de ICC²².

La anemia es un factor de riesgo de mortalidad en los enfermos diabéticos con IRC. En estos pacientes, la

anemia precoz y el déficit de hierro se han asociado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los primeros seis meses postrasplante. Djamali, et al.²⁴, en un estudio retrospectivo de 404 enfermos diabéticos, la mayoría de ellos con trasplante de páncreas-riñón y seguidos durante seis meses, investigan el efecto de la media del hematocrito cada 30 días en el desarrollo de eventos cardiovasculares: muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ICC que precisa hospitalización, angina, accidente cerebrovascular agudo (ACVA), amputación de extremidades inferiores o revascularización, y observaron que el aumento progresivo del hematocrito se asoció con un descenso de riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, en otros estudios no específicamente de enfermos diabéticos, la APT no se asoció con los eventos cardiovasculares^{25,26}.

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica en el enfermo con trasplante es una complicación frecuente, que ha sido bastante estudiada tanto en cuanto a su prevalencia como en cuanto a los factores de riesgo asociados. Sin embargo, no se ha investigado la asociación de esta complicación y la APT²⁷⁻²⁹. En un estudio realizado recientemente utilizando el registro United States Renal Data System acerca de la incidencia y factores de riesgo de cardiopatía isquémica, los valores de hemoglobina y la presencia o no de

anemia no se valoraron como posibles factores de riesgo²⁹. No obstante, en un estudio de 638 enfermos, de los que 61 desarrollaron cardiopatía isquémica *de novo*, y en que se investigó específicamente la asociación de dicha complicación con la APT, los niveles de hemoglobina no se asociaron con la cardiopatía isquémica ni en el análisis univariante ni en el multivariante²¹.

Mortalidad global y mortalidad cardiovascular (tabla 2)

En el receptor de trasplante renal, varios estudios han referido la asociación entre APT y mortalidad^{21,30-34}. Chhabra, et al.³⁰, en un estudio retrospectivo de 1.023 receptores de trasplante renal analizan la asociación de APT (Hb <11 g/dl) que determinan cada tres meses el primer año y cada seis meses después, y la mortalidad, durante 108 meses; se produjeron 89 fallecimientos. Los enfermos que habían presentado anemia después de los tres meses del trasplante tenían un riesgo 3,18 veces más elevado que los que no la habían presentado. Otros estudios han analizado el impacto de la anemia en un punto del seguimiento determinado y la mortalidad^{28,29}. Gheith, et al.³¹ estudiaron el impacto de la APT, definida según los criterios de

la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 832 receptores de riñón de donante vivo. Con un período de seguimiento de 10 años, la supervivencia fue de 93,9 en los no anémicos y 84,8% en los anémicos ($p = 0,0001$). Imoagene-Oyededeji, et al.³² observaron, en 998 receptores entre los que se produjeron 37 fallecimientos durante el período de seguimiento, que los enfermos con APT a los 12 meses tuvieron un riesgo de fallecimiento tres veces mayor que los enfermos no anémicos. En otro estudio que incluyó a 469 enfermos, la APT a los 12 meses se asoció con una mayor mortalidad (el 6,9 frente al 1,73%; $p = 0,04$), pero el número de eventos era demasiado pequeño para realizar análisis multivariantes³³. Otros autores²¹, calculando la hemoglobina por la media de las determinaciones durante los primeros 12 meses, encontraron que por cada descenso de 1 g/dl de hemoglobina, el riesgo de fallecimiento aumentaba un 17%. No obstante, en otros estudios no se ha observado dicha asociación^{25,26}. En un estudio realizado en dos hospitales de Leuven y Milán, en el que se incluyeron 1.160 enfermos, los niveles bajos de hematocrito (30%) fueron un factor de riesgo de mortalidad cuando se comparaban con un valor del 35%, pero este efecto disminuye cuando se obtienen unos valores de hematocrito óptimos²⁶.

Tabla 2. Anemia postrasplante y mortalidad

Autor	Tipo de estudio	N.º de enfermos	Evento	Grado de evidencia
Chhabra et al. ³⁰	Retrospectivo, un centro	1.023	APT (Hb <11 g/dl) después de 90 días se asoció con mayor mortalidad	C
Imoagene-Oyededeji et al. ³¹	Retrospectivo, un centro	626	APT a 12 meses (Hb <12 g/dl) se asoció con mayor mortalidad	C
Kamar et al. ³³	Retrospectivo, un centro. Análisis univariante	469	APT a 12 meses (OMS) se asoció con mayor mortalidad	D
Vanrenterghem et al. ²⁶	Retrospectivo, dos centros	2.071	El hematocrito bajo se asoció con mortalidad por cualquier causa	C
Gheith et al. ³²	Retrospectivo, un centro, donante vivo	832	APT a los 6 meses del trasplante (OMS) se asoció con mayor mortalidad	D
Ott et al. ³²	Retrospectivo, un centro. Análisis univariante	207	APT (OMS) se asoció con mayor mortalidad a 3 años	D
Molnar et al. ³⁵	Prospectivo, un centro	938	Nivel de hemoglobina basal y APT (OMS y Hb <11 g/dl) se asociaron con mortalidad	B
Winkelmayer et al. ³⁶	Prospectivo, un centro	825	Nivel de hemoglobina no se asoció con mortalidad	B

APT: anemia postrasplante; Hb: hemoglobina; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Solamente hay dos estudios prospectivos en los que se ha investigado el efecto de la anemia tardía en la supervivencia del injerto^{35,36}. Molnar, et al.³⁵ investigaron, en los 938 enfermos seguidos en la policlínica del trasplante, si la APT en el momento de la inclusión, con una mediana de seguimiento en el momento de la inclusión de alrededor de 55 meses, había influido sobre la mortalidad a 50 meses y observaron que la presencia de APT, definida por una hemoglobina <11 g/dl, se asoció con un riesgo 2,09 mayor que su ausencia. Sin embargo, otros autores³⁶, en un estudio que incluyó a 825 receptores en situación estable que procedían de dos cohortes de dos estudios prospectivos y que fueron seguidos durante ocho años, no encontraron asociación alguna entre la concentración de hemoglobina y la mortalidad.

En cuanto al efecto de la APT en la mortalidad cardiovascular, sólo se comunican datos especificados en un estudio³², en el que el porcentaje de enfermos fallecidos por causa cardiovascular fue superior en los que presentaban APT a los 12 meses respecto de los que no la presentaban (el 6,6 frente al 2,2%; $p = 0,017$).

Los efectos del tratamiento de la anemia no han sido apenas investigados. Heinze, et al.³⁷ han analizado los datos de los 1.794 enfermos del Registro Austriaco y del Eurotrasplante sometidos a trasplante entre enero de 1992 y septiembre de 2004 que sobrevivieron más de tres meses. Al dividirlos entre los que fueron tratados o no fueron tratados con eritropoyetinas, las curvas de supervivencia a los 10 años mostraron una mayor mortalidad en los enfermos tratados con eritropoyetinas (supervivencia del enfermo del 57 frente a 78%; $p < 0,001$). Después del ajuste con otras variables, se objetivó cómo una concentración de hemoglobina >125 g/l se asoció con una mortalidad aumentada 2,8 veces en los enfermos tratados, pero no en los no tratados.

Evolución del injerto (tabla 3)

La disponibilidad de eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) para el tratamiento de la anemia del enfermos con insuficiencia renal ha disminuido la prevalen-

cia de esta complicación y ha mejorado la calidad de vida. Además, algunos autores han publicado cómo el uso de rHuEPO se asociaba con una mejor supervivencia del injerto³⁸. Basándose en estos resultados, Campise, et al.³⁹ investigaron si la falta de respuesta a la rHuEPO antes del trasplante se asociaba con una peor evolución del injerto. Se incluyeron en el estudio los enfermos del Medicare Renal Beneficiary Utilization System (REBUS)/UNOS entre 1995 y 2002 y la incidencia acumulada de fallo del injerto fue del 50% para aquellos con hiporrespuesta a rHuEPO y del 41,7% para los respondedores ($p = 0,0091$).

En algunos estudios en los que se analizaron efectos de la APT en la supervivencia del injerto también se investigaron los efectos sobre la evolución del injerto. En el estudio de Chhabra, et al.³⁰, la APT a partir de los tres meses se asoció con una supervivencia del injerto 2,69 veces peor que la ausencia de anemia. También se objetivó una mayor incidencia de pérdida del injerto entre los receptores con la APT al año, del 11,1 frente al 3,0% ($p = 0,004$)³³. En los dos estudios prospectivos, la presencia de APT en el momento de la inclusión en el estudio se asoció con una peor supervivencia del injerto^{35,36}. Sin embargo, esta asociación entre APT y pérdida del injerto no se ha objetivado siempre³¹. Finalmente, el estudio CAPRIT, que es un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico en el que se incluyeron 128 enfermos, ha demostrado que la corrección de la anemia a una hemoglobina de 13 g/dl o superior se asoció con una reducción en la progresión de la nefropatía crónica del injerto a los dos años de evolución⁴⁰.

DISCUSIÓN

A la vista de la bibliografía revisada, la asociación entre anemia, eventos cardiovasculares, mortalidad y evolución del injerto es conflictiva. Como puede verse en las tablas, las referencias examinadas presentan dificultades de análisis. En primer lugar, la evaluación de la anemia no es uniforme; las guías clínicas aconsejan utilizar los niveles de hemoglobina en vez del hematocrito por estar sujeta a menos variaciones en función del grado de hidratación.

Tabla 3. Anemia postrasplante y supervivencia del injerto

Autor	Tipo de estudio	N.º de casos	Evento	Grado de evidencia
Chhabra et al. ³⁰	Retrospectivo, un centro	1.023	APT (Hb <11 g/dl) después de 90 días se asoció con menos supervivencia del injerto	C
Kamar et al. ³³	Retrospectivo, un centro. Análisis univariante	469	APT a 12 meses (OMS) se asoció con menor supervivencia del injerto	D
Ott et al. ³⁴	Retrospectivo, un centro. Análisis univariante	207	APT (OMS) se asoció con pérdida del injerto a 3 años	D
Molnar et al. ³⁵	Prospectivo, un centro	938	Nivel de hemoglobina basal y APT (OMS y Hb <11 g/dl) se asociaron con menor supervivencia del injerto	B
Winkelmayer et al. ³⁶	Prospectivo, un centro	825	Nivel de hemoglobina basal se asoció con menor supervivencia del injerto	B

APT: anemia postrasplante; Hb: hemoglobina; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Algunos autores, no obstante, emplearon el hematocrito^{24,25}. Además, la definición de anemia varía de unos estudios a otros; mientras que en algunos se empleó la de la OMS^{31,34-36}, en otros se usaron valores arbitrarios como 12 g/dl³² o 11 g/dl, que es el valor máximo a partir del cual las guías clínicas recomiendan tratamiento^{30,35}. Finalmente, hay estudios en los que no se daba la definición de APT²². Otros autores utilizaron el nivel de hemoglobina como variable continua en vez de la APT como variable cualitativa^{19,21,23}.

Desde el punto de vista del análisis estadístico, algunos autores sólo realizaron análisis univariante^{31,33,36} y justifican el no haber hecho análisis multivariante por el pequeño número de casos³³. Otros autores, por el contrario, introdujeron en el modelo de análisis multivariante un número de variables elevado para el número de eventos observados^{30,32}. Tampoco se ha estudiado la posible colinearidad entre variables y en algunos trabajos se incluyen la anemia o la hemoglobina y la función del injerto^{30,32,35}, cuando es bien sabido que la función del injerto es el factor determinante de los niveles de hemoglobina más importante.

En cuanto al tipo de estudios, la mayoría de ellos son retrospectivos y, por tanto, algunos factores relacionados con la morbimortalidad y algunos eventos pueden no estar recogidos. En los dos únicos estudios prospectivos, el tiempo de evolución del injerto al comienzo fue diferente para cada enfermo, no se recogieron factores de riesgo cardiovascular, ni tratamiento previo

con eritropoyetina^{35,36}. Por otra parte, la forma de analizar la variable anemia es compleja, puesto que puede ir variando a lo largo del tiempo. La asociación entre APT o nivel de hemoglobina en un punto determinado y un evento puede dar resultados no reales. Al no haber apenas estudios de intervención en los que se haya investigado el efecto de la corrección de la APT, sólo podemos hablar de hipótesis, pero no de causalidad. En uno de los estudios en el que se evalúan los efectos de la corrección de la anemia con eritropoyetinas³⁷, valores considerados normales en la población general se asociaron con una mayor mortalidad. Estos resultados coinciden con los obtenidos en otras poblaciones en las que la corrección completa de la anemia y, sobre todo, si son necesarias altas dosis de eritropoyetina, conllevó un peor pronóstico⁴¹⁻⁴⁴. En un metanálisis en el que se incluyeron nueve estudios, cinco de enfermos con IRC y cuatro de enfermos en diálisis se concluyó que el tratamiento de la anemia conlleva un aumento de riesgo de mortalidad y apunta hacia la necesidad de establecer el límite superior de hemoglobina que deba alcanzarse⁴⁵. Sin embargo, en el único estudio prospectivo en el que se evaluaron los efectos de la corrección de la anemia, las hemoglobinas más elevadas se asociaron con una mejoría en la supervivencia del injerto a dos años⁴⁰; la corrección se realizó con dosis sorprendente bajas de eritropoyetina y habrá que esperar a confirmar estos hallazgos a más largo plazo e investigar los efectos sobre la mortalidad.

CONCEPTOS CLAVE

1. La anemia postrasplante se asocia con hipertrofia ventricular izquierda según criterios electrocardiográficos y con la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva *de novo*.
2. No hay más que un estudio en el que se analice la relación entre cardiopatía isquémica (la enfermedad cardiovascular más frecuente postrasplante) y anemia postrasplante. En dicho estudio no se encontró que la anemia postrasplante fuese un factor de riesgo.
3. Parece haber un impacto negativo de la anemia postrasplante en la mortalidad del enfermo, según estudios retrospectivos. En los dos estudios prospectivos analizados los resultados fueron opuestos.
4. La anemia postrasplante se asocia con una peor supervivencia del injerto. No obstante, la debilidad del análisis de los estudios no descarta que esta peor supervivencia sea consecuencia de la pobre función del injerto más que de la anemia en sí.
5. Los datos disponibles en cuanto al tratamiento son escasos. En un Registro Europeo, el tratamiento con estimulantes de la eritropoyesis para alcanzar una hemoglobina >125 g/l tuvo un impacto negativo en la supervivencia del enfermo. Sin embargo, un estudio prospectivo ha mostrado que la corrección de la anemia con eritropoyetina previene la disfunción del injerto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin MG, Tighiouart H, Weiner DE, Stark PC, Griffith, JL. Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham heart study. *Am Coll Cardiol* 2004;43:1276-82.
2. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
3. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2001; 345:1230-6.
4. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606-15.
5. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
6. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002;Suppl 80:35-8.
7. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1803-10.
8. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Haemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471-530.
9. Macdougall IC, Eckardt K-U, Locatelli F. Ltest US KDOQI anaemia guidelines update-what are the implications for Europe? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2738-42.
10. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003;4(2):262-9.
11. Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CSK. Chronic renal failure in kidney transplant recipients: do they receive optimum care?: data from the UK renal registry. *Am J Transplant* 2007;7:1167-76.
12. Marcén R, Del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation* 2009;87:1340-6.
13. De Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, Shibagaki Y, Keith DS, Mori M, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006;70:757-64.
14. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: Refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intens Care Med* 2008;24:957-62.
15. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence (May 2001). Available at: [www.cebm.net/levels of evidence](http://www.cebm.net/levels_of_evidence) (september 2010).
16. Teruel JL, Rodriguez-Padial L, Quereda C, Yuste P, Marcén R, Ortuño J. Regression of left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 1987;43:307-309.
17. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995;60:908-14.

18. Patel RK, Mark PB, Jonhston N, McGregor E, Dargie HJ, Jardine AG. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1807-11.
19. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:462-8.
20. McGregor E, Steward G, Rodgetr R, Jardine AG. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:93-8.
21. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients. Risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1084-90.
22. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Burroughs TE, Irish W, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 2005;46:720-33.
23. Borrows R, Loucaidou M, Chusney G, Borrows S, Tromp JV, Cairns T, et al. Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1728-34.
24. Djamali A, Becker YT, Simmons WD, Johnson CA, Premasathian N, Becker BN. Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:816-20.
25. Ponticelli C, Villa M. Role of anaemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):41-6.
26. Vanrenterghem Y, Claes K, Montagnino G. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008;85:209-216.
27. Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735-43.
28. Marcén R, Morales JM, Arias M, Fernández-Juárez G, Fernández-Fresnedo G, Andrés A, et al. Ischemic heart disease after renal transplantation in patients on cyclosporine in Spain. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S286-S290.
29. Lentine KL, Brennan DC, Schitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:496-506.
30. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L. Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1168-74.
31. Gheith O, Wafa E, Hassan N, Mostafa A, Sheashaa HA, Mahmoud K, et al. Does posttransplant anemia at 6 months affect long-term outcome of live-donor kidney transplantation? A single-center experience. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:361-6.
32. Imoagene-Oyediji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney transplant treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240-7.
33. Kamar N, Rostaing L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008;85:1120-4.
34. Ott U, Busch M, Stainer T, Wolf G. Anemia after renal transplantation: an underestimated problem. *Transplant Proc* 2008;40:3481-4.
35. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients-a prospective study. *Am J Transplant* 2007;7:818-34.
36. Winkelmayr WC, Chadraker A, Brookhart MA, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3559-66.
37. Heinze G, Sainz A, Hörl WH, Obobauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ* 2009;339:4018-25.
38. Lietz K, Lao M, Paczek L, Gorski A, Gacjong Z. The impact of pretransplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation. *Ann Transplant* 2003;8:17-24.
39. Campise M, Mikhail A, Quaschnig T, Snyder J, Collins A. Impact of pre-transplant anaemia correction and erythropoietin resistance on long-term graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 8):viii8-viii12.
40. Choukroun G, Kamar N, Dussol B. The complete correction of posttransplant anemia reduces the rate of progression of chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2010;10(Suppl 4):141(abstract).
41. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
42. Singh AK, Szczeczek L, Tang KL. Anaemia of CKD-the CHOIR study revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1806-10.
43. Szczeczek LA, Barnhart HX. A secondary analysis of the CHOIR trial shows that comorbid conditions differentially affect outcomes during anaemia treatment. *Kidney Int* 2010;77:239-46.
44. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.
45. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-8.

Tratamiento de la anemia postrasplante renal

F. Moreso¹, R. Alegre², G. Ariceta³, I. Beneyto⁴, C. Bernis⁵, N. Calvo⁶, J.F. Crespo⁷, P. Delgado⁸, R. Gallego⁹, E. Gómez¹⁰, R. Guerra¹¹, D. Navarro¹², M.A. Rodríguez¹³, E. Sola¹⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

³ Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital de Cruces. Bilbao

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Insular de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

¹⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología Sup Ext 2011;2(2):16-24

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jun.10984

INTRODUCCIÓN

La anemia es una complicación frecuente en la población sometida a trasplante renal que, como se ha visto en las revisiones anteriores, se relaciona con diversos factores (función renal, ferropenia, inmunosupresión, inflamación, etc.) y que tiene un fuerte impacto en la supervivencia del paciente y del injerto a largo plazo. Por lo tanto, todos los clínicos que tratan a los pacientes sometidos a trasplantes deben monitorizar, diagnosticar y tratar de forma adecuada esta complicación.

Uno de los pilares del tratamiento de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal es la utilización de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE). En

este ámbito existen diversos trabajos que han evaluado su eficacia y su seguridad en población con enfermedad renal sobre riñón nativo y en población en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis. En cambio, la evidencia de la que se dispone en el campo del trasplante es mucho menor, ya que existen pocos trabajos prospectivos, aleatorizados, que sirvan para evaluar las hipótesis planteadas en otros grupos de pacientes. Así, hasta el momento actual se dispone de escasa información sobre cuál debe ser la hemoglobina diana en la población sometida a trasplante renal. Por lo tanto, algunas de las recomendaciones propuestas se basarán en estudios realizados en población con insuficiencia renal crónica no sometida a trasplante renal.

En la anemia del paciente renal, el déficit de hierro, tanto absoluto como funcional, va a contribuir de manera significativa a la aparición y al mantenimiento de la anemia, por lo cual se revisará la información disponible sobre la utilidad de la ferroterapia oral e intravenosa.

Correspondencia: Francesc Moreso Mateos
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
fjmoreso@vhebron.net

Los pacientes sometidos a trasplantes renales reciben tratamiento con diversos fármacos inmunosupresores que, por sus efectos antiproliferativos, también van a conducir a una peor respuesta eritropoyética medular con aparición y/o agravamiento de la anemia.

Finalmente, revisaremos el tratamiento de la anemia asociada con la infección por parvovirus B19, así como el papel que tiene el injerto renal fracasado en la resistencia a la eritropoyetina después de la vuelta a diálisis.

MÉTODOS

La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed utilizando como restricción artículos publicados a partir de 1995 en revistas con revisión por pares y las palabras clave utilizadas fueron: *renal transplantation, anemia y treatment*, obteniendo un total de 1.704 citas. Después de la lectura de resúmenes se procedió a la selección de los artículos definitivos por parte de uno de los miembros del grupo (F.M.) y los artículos seleccionados se distribuyeron entre los miembros del grupo para su análisis crítico, incluyendo criterios de calidad metodológica y recogida de los principales resultados. Los artículos descartados lo fueron por no tener una relación directa con el tema de estudio, por inconsistencia metodológica o por duplicación. Finalmente, se seleccionaron 33 artículos para estudiar la evidencia existente en los siguientes puntos:

1. Utilidad de los AEE en el paciente sometido a trasplante renal para el tratamiento de la anemia en el período pretrasplante (cuatro artículos), durante el postrasplante inmediato (cuatro artículos) y en pacientes con disfunción crónica del injerto (ocho artículos). Además, se revisó un artículo sobre la utilidad de los AEE empleados en cualquier momento del seguimiento.
2. Utilidad del tratamiento con hierro vía oral o intravenosa en el tratamiento de la anemia en el paciente sometido a trasplante renal (seis artículos y una revisión sistemática con metanálisis).

3. Efecto de los cambios de inmunosupresión en la anemia de los pacientes sometidos a trasplante renal (cuatro artículos).
4. Tratamiento de la anemia asociada con infección por parvovirus B19 (dos artículos, una serie de casos y un artículo de revisión).
5. Efecto de mantener un injerto renal no funcionante sobre la resistencia a la eritropoyetina en el paciente que retorna a diálisis (dos artículos).

Además, se analizaron cuatro artículos de revisión en anemia postrasplante renal por expertos sobre el tema, incluyendo un documento de consenso internacional¹⁻⁴.

Los artículos seleccionados provienen de metanálisis y de revisiones sistemáticas (un artículo), de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados (seis artículos), de estudios prospectivos unicéntricos (nueve artículos), de estudios prospectivos multicéntricos (un artículo) y de estudios retrospectivos unicéntricos (12 artículos). El análisis de calidad y clasificación por niveles de evidencia se realizó siguiendo los criterios de Oxford.

Después de la reunión del grupo y para la redacción del presente manuscrito se han añadido tres trabajos que han sido publicados durante los últimos meses. Dos de ellos tratan sobre el uso de AEE en el postrasplante inmediato y la recuperación del injerto y otro sobre el rango de hemoglobina diana en pacientes con disfunción crónica del injerto.

RESULTADOS

Las distintas definiciones de anemia se han revisado previamente, pero no permiten establecer a partir de qué grado de la misma debe iniciarse tratamiento. Con un criterio eminentemente pragmático, el grupo definió que el estudio y el tratamiento de la anemia deben iniciarse cuando se alcancen los niveles indicados en la tabla 1.

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento de la anemia en el paciente con trasplante renal

Variable	Valor
Hemoglobina	<11 g/dl
Ferritina	<100 ng/ml
Índice de saturación de transferrina	<20%
Hematíes hipocromos	>10%
Hemoglobina reticulocitaria	<27 pg

Agentes estimuladores de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia en el paciente sometido a trasplante renal

Agentes estimuladores de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia en el período pretrasplante

El tratamiento de la anemia en el período pretrasplante con AEE reduce la necesidad de transfusiones pretrasplante y se asocia con una reducción en el grado de sensibilización anti-HLA^{5,6} (nivel de evidencia A). Aunque algunos trabajos iniciales alertaron sobre la posibilidad de que los pacientes tratados con AEE en diálisis presentaran un mayor riesgo de función retardada del injerto, así como una mayor frecuencia de trombosis vascular^{7,8}, estudios posteriores no han confirmado estos resultados. Además, el tratamiento de la anemia pretrasplante con AEE reduce la necesidad de realizar transfusiones postrasplante (nivel de evidencia B). Concluimos, pues, que tratar pretrasplante a los pacientes con AEE es adecuado y tiene un balance beneficio/riesgo favorable.

Agentes estimuladores de la eritropoyesis en el postrasplante inmediato

En relación con la cirugía del trasplante, se van a producir pérdidas hemáticas con la consiguiente anemización. Además, independientemente de la recuperación de la función renal, el injerto trasplantado no va a conseguir una producción de eritropoyetina endógena que origine

una respuesta eritropoyética eficaz hasta el final del primer mes postrasplante. Por ello, hasta el momento se han llevado a cabo dos ensayos clínicos para evaluar la utilidad del tratamiento con AEE en el postrasplante renal inmediato. Ambos estudios han sido realizados en el mismo centro (Gante, Bélgica). En el primer estudio⁹ se incluyeron 29 pacientes que al alcanzar un nivel de hematocrito inferior al 30% en cualquier momento del seguimiento durante el primer mes postrasplante fueron aleatorizados a seguir tratamiento con AEE o no. Los pacientes tratados con AEE precisaron menos transfusiones durante los dos meses de seguimiento y tuvieron una más rápida recuperación de la anemia. En cambio, la evolución de la función renal fue similar en ambos grupos. Un segundo ensayo clínico¹⁰ valoró la utilidad del tratamiento con eritropoyetina beta (100 U/kg/tres veces por semana) en los receptores de un trasplante con hemoglobina inferior a 12,5 g/dl. La variable de eficacia primaria fue el tiempo necesario para alcanzar una hemoglobina superior a 12,5 g/dl. Se incluyeron 40 pacientes (22 tratados y 18 controles) y, aunque la variable de eficacia primaria fue distinta entre los grupos (53 frente a 66 días; $p = 0,05$), el nivel de hemoglobina a los tres meses, así como el grado de función renal, no fueron distintos. Posteriormente a la revisión del grupo, se ha publicado un estudio retrospectivo realizado en Toulouse¹¹ en el que se compararon 99 pacientes que no habían recibido tratamiento con AEE y 82 pacientes tratados con altas dosis de AEE (250 U/kg/semana) y tampoco se observaron diferencias significativas ni en el grado de anemia ni en el grado de función renal al mes del trasplante. Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, realizado en Francia¹² para evaluar la utilidad de altas dosis de eritropoyetina beta (30.000 U los días 0, 1, 7 y 14) en el grado de recuperación de la función renal al mes del trasplante en pacientes con alto riesgo de función retrasada del injerto. El filtrado glomerular renal (42,5 frente a 44 ml/min), así como la tasa de necrosis tubular aguda, no fueron distintos entre los grupos. En resumen, se puede concluir que hasta el momento actual no existen evidencias que justifiquen el uso sistemático de AEE en el postrasplante renal inmediato (nivel de evidencia A), reservando el tratamiento a los pacientes en que esté indicado (tabla 1). En el trasplante renal infantil debe tenerse en

cuenta que en un reducido número de receptores de un trasplante renal el uso de AEE durante la primera semana postrasplante se ha relacionado con la aparición de enfermedad estenótica vasculorrenal, hecho que no se ha demostrado en adultos¹³.

Agentes estimuladores de la eritropoyesis en los pacientes con disfunción crónica del injerto

Los pacientes con disfunción crónica del injerto presentan en un porcentaje significativo de casos anemia asociada con una producción insuficiente de eritropoyetina endógena por parte del injerto renal. Al igual que en las enfermedades renales sobre riñón nativo, este problema alcanza especial relevancia en los pacientes con insuficiencia renal crónica estadios IV y V. En la literatura no se dispone de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad del tratamiento respecto a un grupo no tratado. Esto se debe a que con los conocimientos actuales no parece razonable no tratar con AEE a pacientes con problemas renales con anemia. De hecho, el primer estudio se comunicó en 1992 e incluía sólo a siete pacientes que respondieron de forma adecuada al tratamiento con eritropoyetina beta¹⁴. Uno de los aspectos que se estudió en trabajos posteriores fue si el empleo de AEE podía empeorar el control de la presión arterial y/o modificar el ritmo de progresión de la insuficiencia renal. Los estudios disponibles¹⁵⁻²³, todos ellos no controlados, sugieren que el tratamiento de la anemia postrasplante con AEE en los pacientes con disfunción crónica del injerto disminuye el requerimiento de transfusiones, se asocia con un mayor requerimiento de tratamiento antihipertensivo, no modifica la progresión de la insuficiencia renal y mejora la calidad de vida de los pacientes (nivel de evidencia C).

Uno de los temas más debatido en el tratamiento con AEE de los pacientes con anemia renal es la hemoglobina diana. Hasta el momento de la reunión, no se disponía de información en la población sometida a trasplante renal, pero recientemente se han comunicado en reuniones a congresos los resultados del estudio CAPRIT²⁴. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado, realizado en Francia, en el que

se han incluido 125 pacientes portadores de un trasplante renal que presentaban una hemoglobina <11,5 g/dl y un aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault comprendido entre 20 y 50 ml/min. Los pacientes fueron tratados con eritropoyetina-beta y fueron aleatorizados a alcanzar una hemoglobina diana de 13-15 g/dl o 10,5-11,5 g/dl (63 y 62 pacientes en cada grupo). A los dos años del trasplante, la variable de eficacia primaria definida como el aclaramiento de creatinina fue significativamente superior en el grupo aleatorizado a niveles de hemoglobina 13-15 g/dl. Esto tuvo como consecuencia que el porcentaje de pacientes que alcanzó la insuficiencia renal terminal (el 4,8 frente al 21%), así como el número de pacientes que duplicó la creatinina basal (2 frente a 10), fuera menor en el grupo asignado a 13-15 g/dl. Además, tanto la supervivencia del injerto censurando la muerte del paciente como la calidad de vida fueron superiores en los pacientes asignados al grupo de 13-15 g/dl. Finalmente, los estudios de seguridad mostraron que el control de la presión arterial, el número de efectos adversos cardiovasculares y el número de eventos trombóticos no fueron distintos entre los grupos. Dado que en otros pacientes renales no trasplantados no se han alcanzado los mismos resultados, son necesarios más estudios para confirmar si una hemoglobina diana de 13-15 g/dl es segura en el paciente sometido a trasplante renal con disfunción crónica. Debe tenerse en cuenta que en este ensayo clínico las dosis de AEE fueron relativamente bajas en ambos grupos. A los dos años del trasplante, el 89% de los pacientes asignados al grupo de 13-15 g/dl recibía eritropoyetina-beta a una dosis media semanal de 5.600 ± 2.700 unidades, mientras que en el grupo asignado a 10,5-11,5 g/dl el 61% de los pacientes recibía tratamiento con eritropoyetina-beta a una dosis media semanal de 4.600 ± 3.600 unidades.

Ferroterapia en el tratamiento de la anemia del paciente sometido a trasplante renal

En los pacientes receptores de un trasplante renal se producirá un déficit de hierro en relación con el sangrado debido a la cirugía del trasplante y a las extracciones sanguíneas repetidas^{25,26}. En un estudio que incluyó a 39 pacientes

se cuantificó la pérdida de sangre en alrededor de 800 ml durante las 12 primeras semanas postrasplante, que corresponderían a una pérdida de unos 300 mg de hierro.

Recomendamos utilizar la siguiente fórmula para calcular la pérdida de hierro:

$(\text{Hb pretrasplante} - \text{Hb actual}) * \text{Peso seco en kg} * 2,4 = \text{mg de hierro (1)}$

Además, debe tenerse en cuenta que si se han realizado transfusiones, por cada concentrado de hematíes transfundido se habrán repuesto alrededor de 200 mg de hierro.

Las indicaciones para el tratamiento con hierro en el paciente en fase de mantenimiento son las indicadas en la tabla 1. Respecto a si debe utilizarse el tratamiento por vía oral o por vía intravenosa, la información disponible en pacientes sometidos a trasplante renal es escasa. Se ha estudiado si existe alguna interferencia entre la absorción oral de sulfato ferroso y el micofenolato de mofetilo, ya que algunos datos básicos de la fase de desarrollo del producto mostraban quelación digestiva e interferencia de absorción con distintos compuestos metálicos y los resultados de los ensayos clínicos realizados concluyen que no existe dicha interferencia^{27,28}. Por lo tanto, la utilización de compuestos de hierro orales es segura y eficaz en el paciente sometido a trasplante renal (nivel de evidencia A).

Finalmente, aunque en el contexto del trasplante renal existen pocos estudios^{29,30}, teniendo en cuenta la información disponible en otros pacientes con problemas renales³¹ se puede considerar que la administración de hierro intravenoso es eficaz y segura en el trasplante renal (nivel de evidencia C).

Tratamiento inmunosupresor y anemia postrasplante

En el paciente sometido a trasplante renal la aparición de anemia se produce más frecuentemente en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo y/o con inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*)

que en los que reciben otros tratamientos inmunosupresores.

El tratamiento con micofenolato de mofetilo y micofenolato de sodio con recubrimiento entérico se asocia con supresión medular y, por lo tanto, puede ser causa de anemia. Aunque la utilidad de la monitorización de los niveles sanguíneos de ácido micofenólico (MPA) ha sido tema de amplio debate, el estudio de Borrows, et al.³² muestra que los niveles de MPA inferiores a 1,6 mg/l se asocian con un mayor riesgo de rechazo agudo, mientras que los niveles superiores a 2,75 mg/l se asocian con un mayor riesgo de toxicidad. En su estudio, se observa que el riesgo de desarrollar anemia aumenta en un 60% por cada aumento de 1 mg/l en los niveles de MPA y que los niveles de MPA >2,6 mg/l permiten predecir la aparición de anemia con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 79%. Esta relación entre la exposición a MPA y la anemia es más intensa en los pacientes con insuficiencia renal y/o hipoalbuminemia. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis en los casos con anemia y niveles elevados de MPA (nivel de evidencia C).

Desde su introducción en la clínica hace más de una década se ha comunicado que el tratamiento con sirolimus se asocia con microcitosis y anemia. Este fenómeno puede estar relacionado con su efecto antiproliferativo directo, disminuyendo la disponibilidad del hierro y asociándose a un estado inflamatorio crónico. Thauinat, et al.³³ mostraron, en un grupo de 46 pacientes, que la conversión de un inhibidor de la calcineurina a sirolimus por nefropatía crónica del trasplante se asociaba con una disminución de la hemoglobina en el 87% de los pacientes, con un descenso medio de la hemoglobina de 2,5 g/dl. Además, referían que los pacientes con disminución de la hemoglobina >2 g/dl presentaban microcitosis con un déficit funcional de hierro y sugerían que dicho bloqueo del hierro podía deberse a un estado inflamatorio crónico. Finalmente, comunicaron, en un subgrupo de pacientes, que la suspensión del sirolimus se acompañaba de una mejora de la anemia y del estado inflamatorio crónico. Agustine, et al.³⁴ comunicaron un resultado similar en un estudio no controlado realizado en 25 pacientes sometidos a trasplante renal tratados con tacrolimus y sirolimus a

quienes se les retiró el sirolimus por toxicidad (edemas e hiperlipemia en la mayoría de casos) y se les introdujo ácido micofenólico. En su estudio, este cambio terapéutico se acompañó de un aumento de la hemoglobina en el 86% de los pacientes y de una disminución de la resistencia a la eritropoyetina, lo que sugiere nuevamente que en la anemia de estos pacientes contribuye un efecto proinflamatorio del sirolimus. Estos resultados no han sido confirmados por Maiorano, et al.³⁵, quienes aleatorizaron a un grupo de 42 pacientes con nefropatía crónica del trasplante en una proporción 1:2 a reducir en un 40% la dosis de ciclosporina o a cambiar dicho fármaco por sirolimus. En este estudio mostraron que los niveles de hepcidina eran similares en ambos grupos y que el tratamiento con hierro intravenoso en el segundo grupo no mejoraba la anemia. Por lo tanto, concluyeron que la anemia asociada con sirolimus no se debe a la inducción de un estado inflamatorio crónico, sino que se relaciona con una alteración directa del metabolismo celular del hierro. De todas formas, sea cual sea el mecanismo o mecanismos subyacentes, en los pacientes sometidos a trasplantes renales tratados con sirolimus puede considerarse la retirada de éste o la conversión a micofenolato mofetilo/micofenolato de sodio para mejorar la anemia (nivel de evidencia B).

Tratamiento de la anemia asociada a infección por parvovirus B19

La infección activa por parvovirus B19 tras el trasplante renal se puede producir a partir de una infección primaria adquirida a través de la vía respiratoria o a través del injerto, o como una reactivación del virus latente. Dicha infección debe sospecharse en toda anemia grave intensamente reticulocitopénica en un paciente sometido a trasplante renal. El índice de sospecha debe ser mayor ante una serología IgM positiva de parvovirus (la serología IgG de parvovirus habitualmente no se positiviza nunca en el paciente inmunodeprimido). El diagnóstico definitivo es por punción-aspiración de médula ósea, en la que se demuestra una aplasia pura de células rojas con una característica «parada» medular en la fase de proeritroblastos gigantes y la demostración, mediante técnicas de biología molecular, del virus en la médula. La demostración, median-

te estas técnicas, del virus en sangre u otros medios es sugestiva, pero menos definitiva.

En el trasplante renal, esta infección se ha comunicado en casos aislados o en series de casos, aunque estudios mediante técnicas de biología molecular han mostrado la presencia de ADN viral en la sangre del 20-30% de los pacientes sometidos a trasplantes renales. La anemia afecta a más del 90% de los pacientes con infección activa y se caracteriza por ser una anemia arregenerativa, es decir, con un número de reticulocitos muy bajo, que en el aspirado medular se presenta como una aplasia pura de células rojas.

En la anemia asociada a infección por parvovirus B19 se pueden ensayar las siguientes opciones terapéuticas: disminuir la inmunosupresión (reducir dosis o retirar algún fármaco, p. ej., el micofenolato), cambiar de inmunosupresor (sustituir tacrolimus por ciclosporina) o ensayar tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (aunque existen diferentes pautas y número de dosis en la literatura, la dosis acumulada suele oscilar entre 2 y 5 g/kg). La información disponible deriva de series de casos^{36,37} y no se tiene información proveniente de estudios controlados (nivel de evidencia D).

Injerto renal no funcionante y resistencia a la eritropoyetina

El retorno del paciente sometido a trasplante renal a diálisis se ha asociado con una elevada morbimortalidad que supera la del primer ingreso en programas de diálisis. Se ha debatido acerca del papel que puede tener en este contexto el mantenimiento de un injerto renal no funcionante, que puede condicionar un estado inflamatorio crónico con resistencia a los AEE. Por ello, en los pacientes que vuelven a recibir diálisis tras el fracaso de un injerto y presentan resistencia a los AEE se ha propuesto que tanto la embolización como la trasplantectomía mejoran dicha resistencia^{38,39} (nivel de evidencia B). Hasta el momento, no existen evidencias que apoyen la realización de estas maniobras terapéuticas de forma sistemática en todos los pacientes.

CONCLUSIONES

La anemia es una complicación frecuente tras el trasplante renal que requiere un enfoque tanto diagnóstico como terapéutico por parte del nefrólogo que sigue al paciente sometido a dicho trasplante. En la figura 1 se resumen de forma esquemática las principales causas de anemia en estos pacientes y cuáles deben ser las maniobras diagnósticas antes de plantearse un tratamiento específico. En la figura 2, se esquematiza cuándo y cómo debe iniciarse el tratamiento con AEE, así como cuál debe ser el objetivo terapéutico.

Finalmente, es de esperar que durante los próximos años se sigan realizando ensayos clínicos que nos ayuden a contestar con más seguridad algunas de las preguntas que en la actualidad todavía tienen un bajo nivel de evidencia científica.

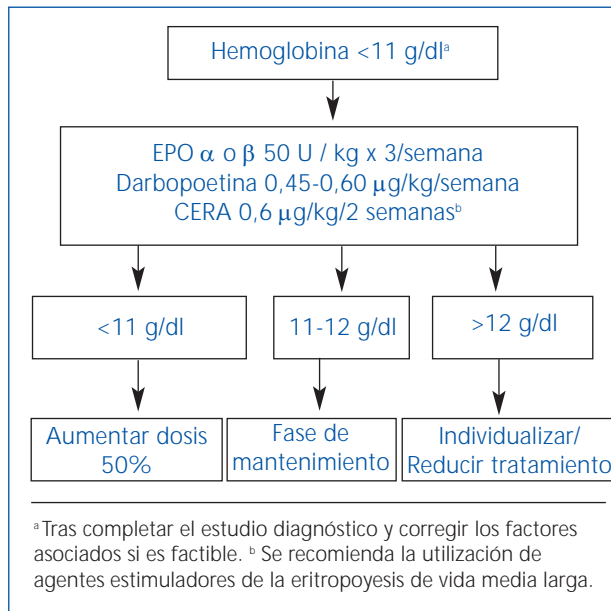


Figura 2. Esquema de tratamiento de la anemia en el paciente sometido a trasplante renal con distintos agentes estimuladores de la eritropoyesis.

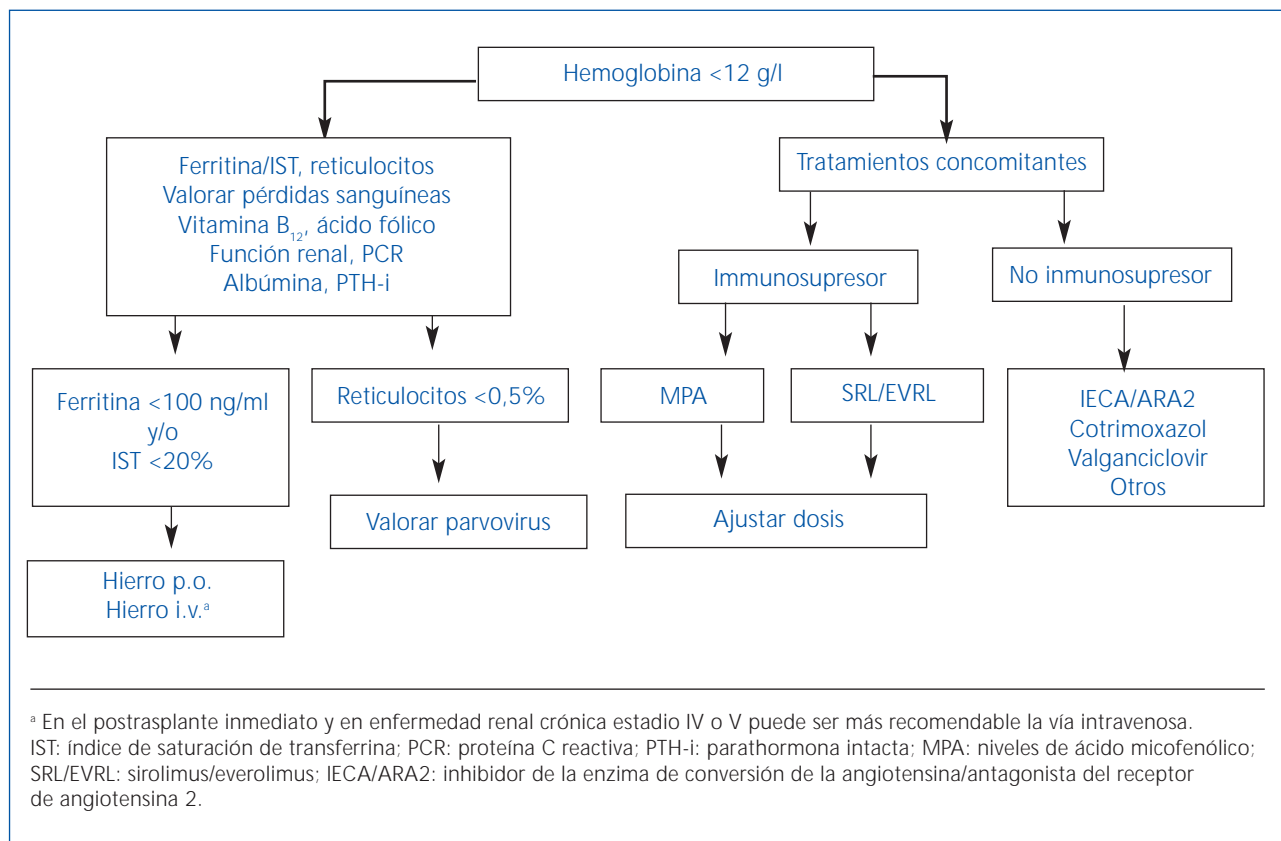


Figura 1. Estudio diagnóstico de la anemia en el paciente sometido a trasplante renal.

CONCEPTOS CLAVE

1. Hasta el momento no existen evidencias que justifiquen el uso sistemático de agentes *estimuladores de la eritropoyesis* en el postrasplante renal inmediato (nivel de evidencia A), por lo que debe reservarse dicho tratamiento para los pacientes en que está indicado (hemoglobina <11 g/dl).
2. El tratamiento de la anemia postrasplante con agentes *estimuladores de la eritropoyesis* en los pacientes con disfunción crónica del injerto disminuye el requerimiento de transfusiones, se asocia con un mayor requerimiento de tratamiento antihipertensivo, no acelera la progresión de la insuficiencia renal y mejora la calidad de vida de los pacientes (nivel de evidencia C).
3. Está por definir el nivel de hemoglobina diana en el paciente sometido a trasplante renal con disfunción crónica. Aunque puede asumirse la misma que en la población no sometida a trasplante (11-12 g/dl), un ensayo clínico reciente sugiere que una diana 13-15 g/dl es segura y se asocia con una menor progresión de la insuficiencia renal.
4. En el paciente sometido a trasplante renal la administración de hierro intravenoso es eficaz y segura para la corrección de la ferropenia absoluta o funcional (nivel de evidencia C).
5. El tratamiento con micofenolato mofetilo/micofenolato sódico se asocia con anemia postrasplante. En los pacientes con niveles de ácido micofenólico en sangre >2,6 ng/ml se recomienda la reducción de la dosis para mejorar la anemia (nivel de evidencia C).
6. El tratamiento con inhibidores de mTOR se asocia con anemia postrasplante con microcitosis por su efecto antiproliferativo directo y por disminuir la disponibilidad del hierro. En los pacientes tratados con inhibidores de mTOR puede considerarse su retirada o la conversión a micofenolato mofetilo/micofenolato sódico para mejorar la anemia (nivel de evidencia B).
7. En la anemia asociada con infección por parvovirus B19 se pueden ensayar las siguientes opciones terapéuticas: disminuir la inmunosupresión, cambiar de inmunosupresor (sustituir tacrolimus por ciclosporina) o ensayar tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (nivel de evidencia D).
8. En los pacientes que vuelven a diálisis tras el fracaso de un injerto y presentan resistencia a los agentes estimuladores de la eritropoyesis, tanto la embolización como la trasplantectomía mejoran dicha resistencia (nivel de evidencia B).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muirhead N. Erythropoietin and renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S86-92.
2. Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 Suppl 3):S109-116.
3. Vanrenterghem I. Anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:v54-v58.
4. Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, Mikhail A, Covic A, Goldsmith D. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48(4):519-36.
5. Linde T, Ekberg H, Forslund T, Furlund H, Holdaas H, Nyberg G, et al. The use of pretransplant erythropoietin to normalize hemoglobin levels has no deleterious effects on renal transplantation outcome. *Transplantation* 2001;71(1):79-82.
6. Lietz K, Lao M, Pczek L, Górski A, Gaciong Z. The impact of pretransplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation. *Ann Transplant* 2003;8(2):17-25.
7. Schmidt R, Kupin W, Dumler F. Influence of the pretransplant hematocrit level on early graft function in primary cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1993;55:1034-40.
8. Vasquez EM, Pollak R. Effect of pretransplant erythropoietin therapy on renal allograft outcome. *Transplantation* 1996;62(7):1026-8.
9. Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, De Roose J, Lameire N. Recombinant human erythropoietin corrects anemia during the first week after renal transplantation: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1815-21.

10. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lamiere N. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:367-368.
11. Kamar N, Reboux AH, Cointault O, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Lavayssière L, et al. Impact of very early high doses of recombinant erythropoietin on anemia and allograft function in de novo kidney-transplant patients. *Transpl Int* 2010;23(3):277-84.
12. Martinez F, Kamar N, Pallet N, Lang P, Durrbach A, Lebranchu Y, et al., NeoPDGF Study Investigators. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: Results of the Neo-PDGF Study. *Am J Transplant* 2010;10(7):1695-700.
13. Nagarajan S, Mansfield E, Hsieh S, Liu R, Hsieh F, Li L, Salvatierra O Jr, et al. Transplant reno-vascular stenoses associated with early erythropoietin use. *Clin Transplant* 2007;21(5):597-608.
14. Jindal KK, Hirsch DJ, Belitsky P, Whalen MA. Low-dose subcutaneous erythropoietin corrects the anemia of renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:143-6.
15. Traindl O, Barnas U, Franz M, Falger S, Klauser R, Kovarik J, et al. Recombinant human erythropoietin in renal transplant recipients with renal anemia. *Clin Transplant* 1994;8(1):45-8.
16. Muirhead N, Cattran DC, Zaltzman J, Jindal K, First MR, Boucher A, et al. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin in correcting the anemia of patients with chronic allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1216-22.
17. Lezaic V, Djukanovic L, Pavlovic-Kentera V. Recombinant human erythropoietin treatment of anemia in renal transplant patients. *Ren Fail* 1995;17(6):705-14.
18. Nampoory MR, Johnny KV, Al-Hilali N, Seshadri MS, Kanagasabhpathy AS. Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anaemia in post-renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(1):177-81.
19. Aufrecht C, Marik JL, Ettenger RB. Subcutaneous recombinant human erythropoietin in chronic renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol* 1998;12(1):10-3.
20. Becker BN, Becker YT, Levenson GE, Heisey DM. Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1667-73.
21. Baltar J, Morán N, Ortega F, Ortega T, Rebollo P, Cofan F, et al. Erythropoietin safety and efficacy in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2007;39(7):2245-7.
22. Ribes D, Kamar N, Guitard J, Esposito L, Rostaing L. Darbepoetin-alfa in renal-transplant patients: an observational monocentric study. *Clin Nephrol* 2008;69(2):102-6.
23. McDevitt LM, Smith LD, Somerville KT, Corbett JL, Shihab FS. A retrospective assessment of pre-treatment variables on the response to darbepoetin alfa after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(8):1948-56.
24. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, for the CAPRIT Study Investigators. Correction of anemia and progression of renal insufficiency in transplantation. San Diego: American Transplant Congress, 2010.
25. Moore LW, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO. Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 1994;8(4):358-64.
26. Zheng S, Coyne DW, Joist H, Schuessler R, Godboldo-Brooks A, Ercole P, et al. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Transpl Int* 2009;22(4):434-40.
27. Lorenz M, Wolzt M, Weigel G, Puttinger H, Hörl WH, Födinger M, et al. Ferrous sulfate does not affect mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplant patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):1098-103.
28. Mudge DW, Atcheson B, Taylor PJ, Sturtevant JM, Hawley CM, Campbell SB, et al. The effect of oral iron administration on mycophenolate mofetil absorption in renal transplant recipients: a randomized, controlled trial. *Transplantation* 2004;77(2):206-9.
29. Gillespie RS, Symons JM. Sodium ferric gluconate for post-transplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005;9(1):43-6.
30. Grimmelt AC, Cohen CD, Fehr T, Serra AL, Wuethrich RP. Safety and tolerability of ferric carboxymaltose (FCM) for treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 2009;71(2):125-9.
31. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52(5):897-906.
32. Borrows R, Chusney G, Loucaidou M, James A, Lee J, Tromp JV, et al. Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity. *Am J Transplant* 2006;6(1):121-8.
33. Thauat O, Beaumont C, Chatenoud L, Lechaton S, Mamzer-Bruneel MF, Varet B, et al. Anemia after late introduction of sirolimus may correlate with biochemical evidence of a chronic inflammatory state. *Transplantation* 2005;80(9):1212-9.
34. Augustine JJ, Rodriguez V, Padiyar A, Bodziak KA, Schulak JA, Hricik DE. Reduction in erythropoietin resistance after conversion from sirolimus to enteric coated mycophenolate sodium. *Transplantation* 2008;86(4):548-53.
35. Maiorano A, Stallone G, Schena A, Infante B, Pontrelli P, Schena FP, et al. Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006;82(7):908-12.
36. Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):40-8.
37. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(10):540-50.
38. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2494-501.
39. Solid CA, Foley RN, Gill JS, Gilbertson DT, Collins AJ. Epoetin use and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative hemoglobin targets in patients returning to dialysis with failed renal transplants. *Kidney Int* 2007;71(5):425-30.