

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 mejoría 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.

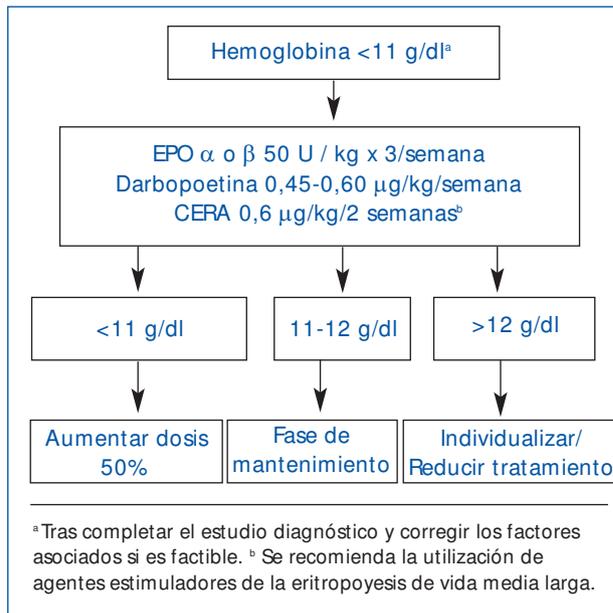


Figura 2. Esquema de tratamiento de la anemia en el paciente sometido a trasplante renal con distintos agentes estimuladores de la eritropoyesis.

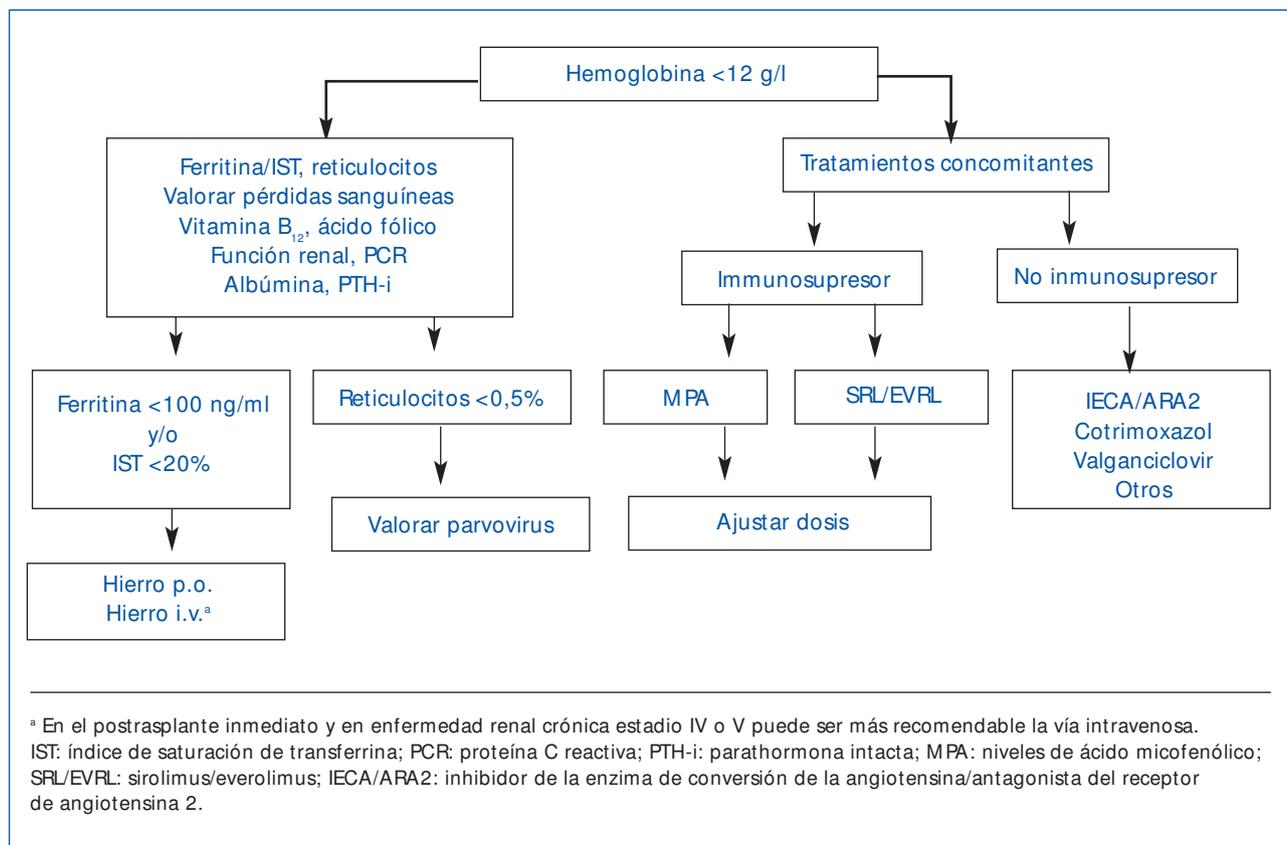


Figura 1. Estudio diagnóstico de la anemia en el paciente sometido a trasplante renal.

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, Furulund 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. Jndal 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, Klausner 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, Jndal 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. Aufricht 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. Thauant 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.