

# ¿Cuál es la diana de hemoglobina más segura, con menos mortalidad, en la corrección de la anemia del trasplante renal con eritropoyetinas?

Heinze G, Kainz A, Horl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ* 2009;339:b4018.

Análisis crítico: **Fernando J. García López**

Unidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10711

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo en un período de seguimiento entre 3 meses y 12 años.

## ■ Ámbito



Centros que realizan trasplantes en Austria.

## ■ Pacientes



A partir de datos del registro de pacientes en diálisis y trasplante de Austria y del *Eurotransplant* se incluyó a 1.794 pacientes con un primer trasplante efectuado entre 1992 y 2004 y que habían sobrevivido al menos 3 meses después del implante. El reclutamiento se detuvo el 31 de diciembre de 2004 para evitar la posible influencia de la publicación de los ensayos CHOIR y CREATE en la prescripción de eritropoyetinas.

## ■ Enmascaramiento



Las determinaciones del criterio de desenlace principal (muerte) y de las variables de exposición principales (tratamiento con eritropoyetinas y cifras de hemoglobina) fueron independientes entre sí. La determinación de la causa de muerte no fue enmascarada para los niveles de hemoglobina o el tratamiento con eritropoyetinas.

## ■ Evaluaciones

La información acerca de las variables de exposición y desenlace fue notificada al registro

austriaco por los centros participantes. En varias variables faltó información en algunos sujetos y se efectuaron imputaciones múltiples de los datos faltantes.

## ■ Variables de resultado

Tiempo hasta la muerte. Se consideraba al paciente «censurado» en el seguimiento si recibía un segundo trasplante o si acababa el período de seguimiento.

## ■ Estadística

Se emplearon modelos de regresión de riesgos instantáneos (Cox) con el uso de eritropoyetina y la concentración de hemoglobina en sangre como variables dependientes del tiempo. Para afrontar la posible no linealidad de la hemoglobina en el modelo estadístico se efectuó un análisis con «*splines*» cúbicos restringidos de la variable hemoglobina (ver nota metodológica «*Splines* o curvas de interpolación segmentaria» en página 50). En los modelos se incluyeron variables que estadísticamente pudieron ser factores de confusión mediante un algoritmo de selección intencionado.

## ■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio financiado por el *Austrian Science Fund* y por la *Austrian Academy of Sciences*. No se declararon conflictos de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Evaluación basal

El tiempo mediano de seguimiento fue de 5,6 años. El uso de eritropoyetinas aumentó desde el 12% en 1992 hasta el 28% en 2001 y luego se estabilizó en dicho porcentaje hasta 2004.

En comparación con los pacientes que no recibieron eritropoyetinas, quienes sí las recibieron fueron mayores, con mayor frecuencia mujeres, tenían cifras más bajas de hemoglobina, mayores niveles de colesterol y una frecuencia de hipertensión, nefropatía crónica del injerto y rechazo agudo del injerto confirmado por biopsia.

### Curso evolutivo

En total, 345 pacientes fallecieron, 59 de ellos en los primeros 90 días. La tasa de muerte fue de 5,4 por cada 100 años en riesgo en pacientes que recibían eritropoyetinas y 2,6 por cada 100 años en riesgo en quienes no. De los pacientes que no recibieron eritropoyetina el 78% sobrevivieron a los 10 años, frente al 57% de los que sí la recibieron.

### Variable principal

**Tabla 1.** Razones de riesgos instantáneos (*hazard ratios*) y sus intervalos de confianza del 95% del modelo de Cox ajustado, con interacción del uso de eritropoyetinas y la concentración de hemoglobina y el uso de «*splines*» cúbicos restringidos con cinco nodos

Concentración de hemoglobina (g/dl)	Sin eritropoyetinas	Con eritropoyetinas	Eritropoyetinas frente a no eritropoyetinas
9,5	3,5 (2,0 a 6,0)	8,0 (3,1 a 20,6)	1,4 (0,9 a 1,9)
11,0	2,5 (1,5 a 4,0)	4,7 (2,1 a 10,5)	1,1 (0,7 a 1,7)
12,5	1,0 (referencia)	1,0 (referencia)	0,6 (0,2 a 1,5)
14,0	0,7 (0,4 a 1,5)	2,8 (1,0 a 7,9)	2,2 (0,8 a 6,0)
15,5	0,7 (0,3 a 1,6)	4,7 (1,4 a 16,2)	3,8 (1,3 a 10,9)

Variables incluidas en el ajuste del modelo: la necesidad de diálisis, ictus, enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, concentración de colesterol, tipo de régimen inmunosupresor, presencia de diabetes, edad en el momento del trasplante y tiempo de isquemia fría.

En resumen, una hemoglobina inferior a 12,5 g/dl se asoció con un riesgo mayor de mortalidad, mientras que cifras de hemoglobina superiores a 12,5 g/dl en los pacientes sin eritropoyetinas se asociaron con una mortalidad inferior; esas cifras se asociaron a una mortalidad superior en aquellos que sí recibieron eritropoyetinas. La mortalidad fue superior, con significación estadística, en pacientes tratados con eritropoyetinas, en comparación con los que no las recibieron, cuando la hemoglobina superó los 14,7 g/dl, aunque la razón de riesgos instantáneos puntual de mortalidad ya comienza a crecer por encima de 12,5 g/dl. Tampoco se observó un beneficio de las eritropoyetinas cuando la hemoglobina fue inferior a 12,5 g/dl.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Niveles de hemoglobina superiores a 12,5 g/dl tras el tratamiento con eritropoyetinas en el trasplante renal se asocian con un riesgo mayor de mortalidad.

## ■ COMENTARIOS

La anemia es frecuente (38,6%) en el trasplante renal y se asocia con la presencia de insuficiencia renal<sup>1</sup>. La anemia grave se trata con agentes estimulantes de la eritropoyesis. Sin embargo, la búsqueda de dianas altas de hemoglobina con estos agentes en pacientes con insuficiencia renal crónica o en diálisis aumenta el ictus y la hipertensión, y podría incrementar el riesgo de muerte<sup>2</sup>. Se desconoce qué ocurre en el trasplante renal, pero no se han efectuado ensayos controlados y aleatorizados en pacientes sometidos a trasplante renal con anemia. Los autores abordan el estudio de los efectos beneficiosos o perjudiciales de dianas altas de hemoglobina en el trasplante mediante un estudio observacional.

Los resultados de este estudio de cohortes concuerdan con los de los ensayos CHOIR y CREATE en el sentido de que el aumento de la hemoglobina con agentes estimulantes de la eritropoyetina a cifras de 13 g/dl o superiores aumentan, o al menos no disminuyen, la mortalidad global.

El diseño de este estudio, observacional y analítico, impide establecer con claridad relaciones causales entre la exposición y el desenlace. Aunque se haya observado una asociación estadísticamente significativa entre cifras altas de hemoglobina y la mortalidad en los pacientes en tratamiento con eritropoyetinas y a pesar de ser una asociación más poderosa cuanto mayor es la cifra de hemoglobina, no se puede inferir que la asociación es casual. Siempre es posible que esta asociación esté confundida por otra tercera variable que sea en realidad la variable causal. Los autores intentaron abordar este problema mediante la inclusión de las potenciales variables de confusión en el modelo estadístico multivariable empleado, pero su esfuerzo no garantiza que no haya variables importantes no incluidas, porque todavía se desconozcan, o que las variables incluidas no se hayan medido adecuadamente (véase Nota metodológica). De hecho, hubo un porcentaje relativamente alto (20%) de datos faltantes en 20 variables. El diseño retrospectivo del estudio puede, además, acentuar dicha limitación. Otra fuente de confusión potencial proviene de que no se estudiaron las dosis de eritropoyetinas ni sus cambios en el tiempo.

Mientras tanto, ¿qué actitud se debería tomar en el tratamiento de la anemia del trasplante? Es difícil esperar que se diseñen y ejecuten ensayos clínicos en el trasplante, después de que el conjunto de la evidencia sobre el efecto de las eritropoyetinas en la insuficiencia renal desaconseja su uso para dianas de hemoglobina altas<sup>2,3</sup>. Con la evidencia disponible en el trasplante, no hay ninguna justificación para recomendar el uso de los agentes estimulantes de la eritropoyesis para subir la hemoglobina en sangre por encima de 12,5 g/dl. La evidencia, por el contrario, apunta a evitar pretender aumentar las cifras de hemoglobina mediante eritropoyetinas. Incluso, para niveles inferiores, no hay evidencia de un beneficio en la mortalidad. Con respecto a esto, la *Food and Drug Administration* advirtió en marzo de 2007 que las eritropoyetinas deberían emplearse con la mínima dosis posible para evitar transfusiones y en ningún caso se debería permitir superar el límite de 12 g/dl de hemoglobina.

## 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. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23-33.
3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.
4. Jager KJ, Zoccali C, MacLeod A, Dekker FW. Confounding: what it is and how to deal with it. *Kidney Int* 2008;73:256-60.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Las conclusiones de los revisores son las idénticas a las de los autores.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Trasplante renal.

**Tema:** Anemia.

**Palabras clave:** Anemia. Trasplante renal. Agentes estimulantes de la eritropoyetina. Mortalidad.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada.

**GRADO de RECOMENDACIÓN:** Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos, alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

**NOTAS METODOLÓGICAS****CONFUSIÓN**

Cuando en un estudio se establece una relación entre una determinada exposición y una enfermedad siempre se plantea la cuestión de si dicha asociación es causal o no. Cuando la asociación entre una exposición y la enfermedad se debe a la influencia de una tercera variable se produce el fenómeno de la confusión. Se denomina confusión porque su presencia da lugar a una asociación espuria entre la exposición y el resultado<sup>4</sup>.

Por ejemplo, un estudio puede establecer una asociación entre el modo de diálisis, hemodiálisis o diálisis peritoneal y el riesgo de muerte. Este estudio puede encontrar que los pacientes con hemodiálisis tienen una mortalidad superior a la de los pacientes con diálisis peritoneal. Esta asociación puede estar confundida por el grado de filtrado glomerular renal al inicio del tratamiento: los pacientes que comienzan diálisis peritoneal tienden a tener cifras más altas de filtrado glomerular renal, como corresponde a una planificación previa del comienzo de la diálisis, mientras que los pacientes que inician diálisis de modo imprevisto suelen recibir hemodiálisis con mayor frecuencia y tienen cifras más bajas de filtrado glomerular renal; por otra parte, cifras más bajas de filtrado glomerular renal se asocian con una supervivencia menor.

Para que una variable ejerza confusión sobre la asociación entre una exposición y una enfermedad dicha variable tiene que asociarse con la exposición y debe ser causa de la enfermedad, como sucede con el bajo filtrado glomerular renal con el modo de diálisis y la muerte. También es necesaria una tercera condición, que esa variable no esté en el camino causal entre la exposición y la enfermedad. Por ejemplo, en un estudio que analizara la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica avanzada que requiere tratamiento renal sustitutivo, la hipertensión arterial se relaciona con la obesidad y es causa de enfermedad renal crónica, pero la hipertensión puede ser el mecanismo por el que la obesidad produce la insuficiencia renal. Por ese motivo, la hipertensión no sería una variable de confusión.

La confusión puede provenir tanto de variables que no se han tenido en cuenta en el análisis como de otras tenidas en cuenta que no se han medido adecuadamente. En todos los estudios epidemiológicos hay que identificar, minimizar y controlar los posibles factores de confusión.