

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

R. Romero<sup>1</sup>, A. Alonso<sup>2</sup>, J.J. Amenábar<sup>3</sup>, S. Caparrós<sup>4</sup>, J.M. Díaz<sup>5</sup>, P. Errasti<sup>6</sup>, J. Fijo<sup>7</sup>, P. Fraile<sup>8</sup>, E. González<sup>9</sup>, A. Gutiérrez<sup>10</sup>, A. Hernández<sup>11</sup>, M.J. Sanahuja<sup>12</sup>, R. Sánchez<sup>13</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Bilbao

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

<sup>12</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

<sup>13</sup> 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)<sup>1</sup>, 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<sup>2,3</sup>. 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<sup>4,6</sup> 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<sup>4,6</sup> (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 quirúrgica<sup>4</sup>. 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<sup>4,6</sup> (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<sup>4,6</sup> (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 coinciden<sup>7-10</sup>.

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 sexo<sup>8</sup> (grado de evidencia C).

**Tabla 1.** Diagnóstico de la anemia

### Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>7</sup>

- 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 KDOQI<sup>8</sup> y United Kingdom Renal Association (UKRA)<sup>9</sup>

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

### Revised European Best Practice Guidelines<sup>10</sup>

- 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.<sup>2</sup> 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<sup>1,11-15</sup> 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. <sup>1</sup>	4.263	8,5 (%)	12 (%)	18 (%)	38,5 (%)	3
Molnar, et al. <sup>11</sup>	951	7 (%)	9 (%)	18 (%)	34 (%)	5
Fernández Fresnedo, et al. <sup>15</sup>	2.102	21(%)		No hay datos	21 (%)	8
Imoagene, et al. <sup>12</sup>	626	Hemoglobina >12			20 (%)	1
Ghafari, et al. <sup>13</sup>	650	6 (%)	12 (%)	21 (%)	39 (%)	6
Al Khory, et al. <sup>14</sup>	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 serie<sup>16</sup> 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 inmunosupresores<sup>17</sup> (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<sup>1,12</sup>, la edad del receptor<sup>3,12,14,18</sup> y del donante<sup>1,12</sup>, el sexo femenino<sup>2,12,14,18</sup>, la raza negra<sup>12</sup> y la hipoalbuminemia<sup>13</sup>. La poliquistosis renal se comporta como factor preventivo<sup>1,18</sup> (grado de evidencia C).

### Función renal

En el estudio TRESAM<sup>1</sup>, 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<sup>12,11-16,18</sup>. Mix, et al.<sup>2</sup> 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 controles<sup>19</sup> 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.<sup>6</sup>, 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.<sup>18</sup> 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<sup>11,13,18</sup>, 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<sup>13,18</sup>, 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<sup>14,18</sup>, si bien un 21% de los pacientes descritos por Lorenz, et al.<sup>18</sup> 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<sup>1,20,21</sup>; 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;  $p < 0,01$ )<sup>1</sup>, 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)<sup>17</sup> (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 determinados<sup>17</sup> (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 rojas<sup>22</sup>. Algunos estudios epidemiológicos han evidenciado estas diferencias<sup>13,20,23</sup> y en el Tricontinental MMF Study<sup>24</sup>, 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.<sup>25</sup>, 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.<sup>26</sup> 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, Fohrer 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.