

# Evolución del tratamiento de la anemia de la enfermedad renal

M. Arias<sup>1</sup>, J.M. Campistol<sup>2</sup>, A.L.M. de Francisco<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

[Nefrologia 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<sup>1,2</sup> 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 diálisis<sup>3</sup>.

Sin embargo, los estudios aleatorizados controlados que se realizaron posteriormente introdujeron, ciertamente, una gran confusión respecto a estas conclusiones. El estudio de Besarab, en 1998<sup>4</sup>, sobre pacientes en hemodiálisis con cardiopatía isquémica conjuntamente con un estudio posterior de Parfrey<sup>5</sup>, 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, CHOIR<sup>6</sup> y CREATE<sup>7</sup>, 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 2010<sup>8</sup> 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 morbimortalidad<sup>9</sup>.

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](mailto: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)<sup>10</sup>, 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 ERBP<sup>11</sup> 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. Drueke 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.