

Anemia en una paciente con trasplante renal. A veces la clave del diagnóstico está en lo menos complicado

Luis E. Ramos-Estévez, Esther González, María Molina

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Nefrología Sup Ext 2012;3(5):42-6

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11718

INTRODUCCIÓN

La anemia en el paciente trasplantado renal se produce por una disminución de la síntesis de eritropoyetina o un incremento en la resistencia a la misma. Existen múltiples factores que pueden causar anemia postrasplante. Entre los factores más comunes están: el grado de función renal y el déficit de hierro, y entre los factores propios del trasplante están el rechazo agudo, la medicación postrasplante, infecciones y neoplasias¹.

Presentamos el caso de un paciente de 46 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica de causa no filiada, con trasplante renal en 2006, en tratamiento inmunosupresor con prednisona, tacrolimus y azatioprina. En el cuarto año postrasplante, se constata una disminución de las cifras de hemoglobina y hematocrito, por lo que se le pauta tratamiento con hierro oral y un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) con muy pobre respuesta. Un año después, con dosis mucho más altas de AEE y ante la persistencia de la anemia, se solicita una serie de estudios diagnósticos complejos e invasivos. En ese momento se recibe una llamada telefónica de la farmacia del hospital donde se nos comunica que el paciente no está retirando la medicación. Al ser interrogado, el paciente confirma que no cumple el tratamiento por temor a pincharse. Tras el diagnóstico de hiporrespuesta a los AEE secundaria a falta de adherencia al tratamiento, se pauta metoxi-polietilenglicol epoetina beta mensual, con lo que se logra corregir la anemia.

CASO CLÍNICO

Varón de 46 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, hiperparatiroidismo secundario, colitis ulcerosa diagnosticada en el año 2000 que recibió tratamiento con mesalazina durante un año y sin nuevos brotes. Insuficiencia renal crónica de etiología no filiada, en programa de hemodiálisis periódica entre 2002 y 2006, cuando recibe su primer trasplante renal procedente de donante fallecido por muerte encefálica. Tratamiento inmunosupresor con prednisona, tacrolimus y azatioprina. Durante la evolución postrasplante no existen episodios de fracaso renal, rechazo agudo, toxicidad por tacrolimus o infecciones oportunistas. Otros tratamientos que recibe el paciente son telmisartán y atorvastatina.

Exploración física

Presión arterial: 130/70 mm/Hg; frecuencia cardíaca: 92 lpm; temperatura axilar: 36 °C; peso: 55 kg. Consciente y orientado, ligera palidez cutáneo-mucosa. Bien nutrido e hidratado. Eupneico. Auscultación pulmonar: normal. Abdomen: blando, no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal y con ruidos hidroaéreos de características normales. No organomegalias. Injerto en fosa ilíaca derecha de características normales a la palpación. No soplos abdominales. Extremidades: pulsos periféricos presentes, no edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Analíticas

Desde el cuarto año postrasplante se constata anemia que empeora a pesar del tratamiento con hierro oral y darbepoetina alfa, como se muestra en la figura 1. Un año después de haber duplicado la dosis de darbepoetina los resultados analíticos se muestran en la tabla 1.

Resto de analítica y exámenes complementarios: perfil hepático, bilirrubina, lactato deshidrogenasa, calcio y fósforo normales. Sedimento urinario: sin hallazgos. Ecografía abdominal: no presenta lesiones hepáticas o hiperesplenismo. Radiografía de tórax y ecografía doppler del injerto: sin alteraciones. Anticuerpos anti-HLA (antígenos leucocitarios humanos) clase I y clase II: negativos; reacción en cadena de la polimerasa virus BK en sangre: negativa; antigenemia citomegalovirus y determinación de parvovirus B19: negativas.

Diagnóstico diferencial y evolución

Según la Organización Mundial de la Salud, se define anemia leve cuando la hemoglobina es < 13 g/dl en hombres y < 12 g/dl en mujeres². Entre las posibles causas y factores asociados a la anemia en la población trasplantada renal se incluyen: grado de insuficiencia renal³⁻⁵, supresión de médula ósea por la medicación inmunosupresora y de profilaxis de infecciones utilizada en el postrasplante renal (micofenolato, azatioprina, sirolimus, trimetoprim-sulfametoxazol y valganciclovir), pérdidas sanguíneas agudas o crónicas, anemia hemolítica autoinmune, hiperesplenismo, estado inflamatorio crónico, malignidad, hipotiroidismo, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del re-

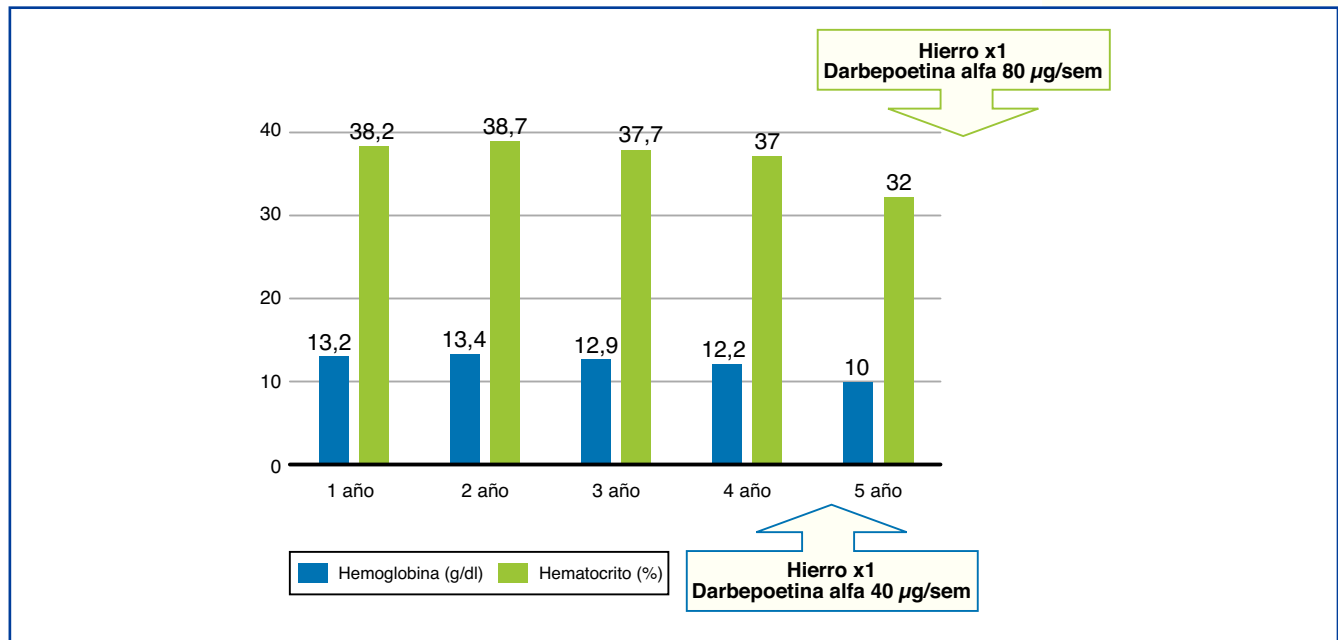


Figura 1. Evolución de hemoglobina y hematocrito.

ceptor de la angiotensina (ARA II), hiperparatiroidismo secundario, infecciones virales como parvovirus B19, déficit absoluto o funcional de hierro y deficiencia de vitamina B12 o

ácido fólico⁵⁻¹¹. Está descrito que un 5-10% de los pacientes con enfermedad renal crónica pueden presentar respuesta inadecuada a agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). Las causas más comunes de resistencia a los AEE son la deficiencia absoluta o funcional de hierro, la inflamación y el incumplimiento terapéutico^{12,13}.

Tabla 1. Resultados analíticos

Parámetros	Valor
Creatinina (mg/dl)	1,7
Aclaración de creatinina (ml/min)	46
Proteinuria (gr/día)	0,2
Hemoglobina (g/dl)	9,8
Hematocrito (%)	29,3
VCM (fl)	86
Hierro sérico (mg/100 ml)	40
Índice de saturación de transferrina (%)	18
Ferritina (ng/ml)	101
Reticulocitos (%)	1,5
VSG (mm/hora)	20
Extensión de sangre periférica	Normal
Ácido fólico (ng/ml)	5
Vitamina B12 (pg/ml)	610
Hormonas tiroideas	Normales
PTH (pg/ml)	112
PCR (mg/l)	0,6

VCM: volumen corpuscular medio; VSG: velocidad de sedimentación globular; PTH: parathormona; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

En el caso de nuestro paciente, entre las posibles causas o factores asociados a su anemia estarían: grado de disfunción del injerto, déficit de hierro, medicación inmunosupresora (azatioprina) y uso de un ARA II. En el momento del diagnóstico, la anemia se relaciona con la deficiencia de hierro; se pauta tratamiento con hierro oral y un AEE, pero, ante la pobre respuesta, se duplica su dosis al año siguiente. Por la escasa repercusión del tratamiento con darbepoetina alfa a pesar del incremento de la dosis, se le diagnostica de hiporrespuesta a AEE, considerado cuando no se alcanzan 11 g/dl con dosis de epoetina > 300 U/kg/semana o dosis de darbepoetina alfa > 1,5 µg/kg/semana^{14,15}.

Inicialmente se establece el diagnóstico de anemia ferropénica, aunque no se descarta la posibilidad de una enfermedad inflamatoria crónica subyacente, asociada a hiporrespuesta a AEE. Por dicho motivo, se planifican una serie de pruebas diagnósticas complejas y costosas (tránsito gastro-duodenal, tomografía axial computarizada abdominopélvica, colonoscopia, endoscopia), para intentar determinar el origen de la anemia y la refractariedad al tratamiento con AEE. En ese mismo período de tiempo, se recibe una llamada telefónica de la farmacia del hospital informando de que el paciente no retira la medicación. Se interroga al paciente, quien confirma que no cumple el tratamiento, que toma hierro esporádicamente y se administra la darbepoetina alfa cada 4-6 semanas, aduciendo que tiene miedo al posible do-

caso clínico

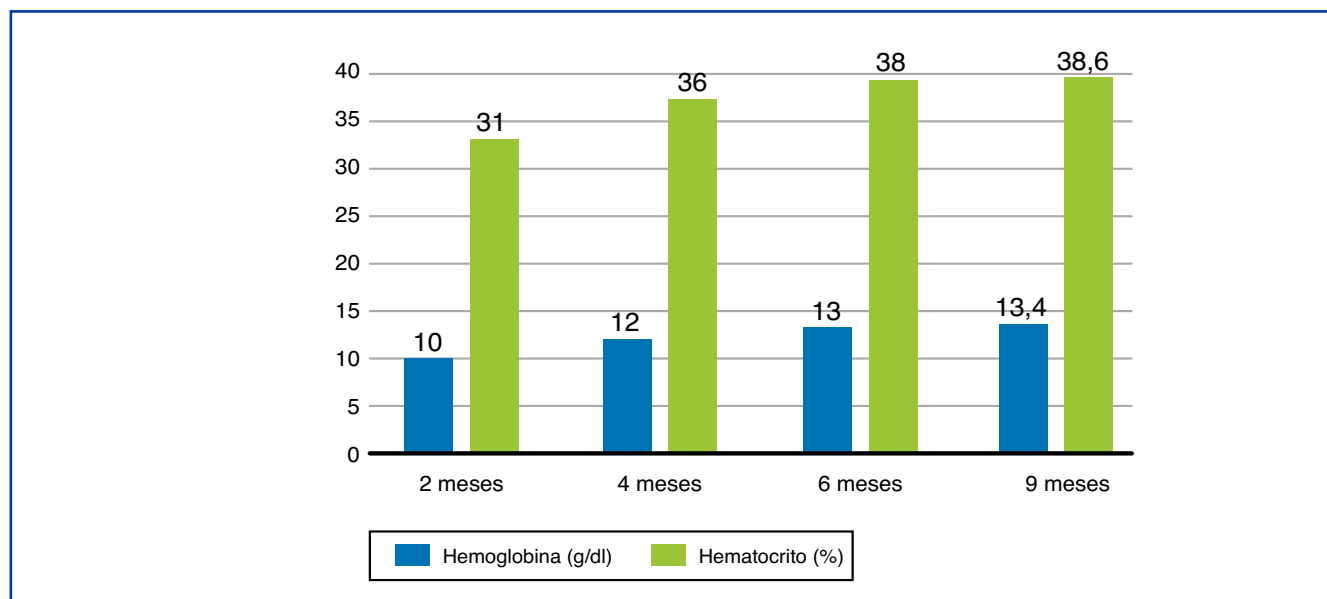


Figura 2. Evolución tras inicio de metoxipolietilenglicol epoetina beta.

lor de los pinchazos. Se establece así el diagnóstico de anemia secundaria a la falta de adherencia al tratamiento específico.

Tras dicho diagnóstico y el inicio del tratamiento específico de la anemia, y habiendo tenido una nueva entrevista con el paciente donde se le explica la importancia de su cumplimiento, se pauta hierro diario y metoxipolietilenglicol epoetina beta 75 mcg mensual. En la figura 2 podemos ver la evolución de la hemoglobina y el hematocrito después de la introducción del fármaco.

Actualmente el paciente se encuentra asintomático, sin nueva evidencia de incumplimiento terapéutico, con analíticas dentro del rango de la normalidad y sin complicaciones relacionadas al trasplante renal.

DISCUSIÓN

La anemia en los pacientes sometidos a trasplante renal tiene una elevada prevalencia, lo que se evidencia en el estudio de Mix et al.³, en el que se analiza la presencia de anemia en pacientes seguidos durante cinco años y en el que se encuentra una prevalencia de casi el 80% en el primer mes, un 20% al final del primer año y posteriormente se incrementa hasta el 35% al quinto año. Respecto a las consecuencias de la anemia postrasplante, varios estudios investigan las consecuencias. Sin embargo, los datos que se extraen de ellos son contradictorios debido a limitaciones en el diseño o diferencias en el análisis de los mismos. Los resultados perjudiciales incluyen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, la mortalidad global por todas las causas y la pérdida del injerto renal¹.

El desarrollo de los AEE ha traído importantes beneficios para la salud de los pacientes con insuficiencia renal crónica, incluida la mejora de la calidad de vida, mejora de la función cognitiva, prevención de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, mejora de la capacidad de ejercicio y la reducción de las necesidades de transfusión, y por tanto la disminución del riesgo de reacciones transfusionales, infecciones virales, sobrecarga de hierro y sensibilización inmunitaria¹⁴⁻¹⁸.

Lamentablemente, una proporción considerable de pacientes presentan una respuesta subóptima, que se demuestra por la persistencia de la anemia a pesar de una dosificación adecuada y la exigencia de dosis altas para lograr un nivel adecuado de hemoglobina¹⁹, lo cual pudiera provocar efectos secundarios como la hipertensión arterial y el aumento de fenómenos tromboembólicos²⁰. Por tanto, es importante descartar una causa tan simple como el incumplimiento terapéutico antes de incrementar dosis de un AEE o indicar estudios que pueden llegar a ser agresivos, complejos y costosos.

Una vez trasplantado, el paciente se enfrenta a obligaciones vinculadas al cuidado de su salud, las que incluyen controles periódicos, dieta y tratamiento inmunosupresor. La falta de adherencia a este tratamiento es una de las causas de pérdida del trasplante, alcanzando en algunas series niveles del 22%²¹. En estudios españoles, la prevalencia de incumplimiento al tratamiento en el postrasplante es menor, estimándose en un 6,4%, siendo en receptores menores de 45 años significativamente mayor. Los autores explican que este bajo porcentaje de falta de adherencia, a diferencia de los datos de Estados Unidos, podría explicarse por el papel que desempeña la mayor cobertura del sistema de salud español²².

En cualquier caso, el no cumplimiento del tratamiento con AEE se define como el uso de menos del 90% de la dosis prescrita, y en estudios realizados en pacientes en diálisis ha sido identificada como una causa común de hiporrespuesta a los AEE que se da en el 35-55% de los casos^{16,17}. Los estudios que analizan los predictores de este incumplimiento identifican como factores responsables la autoadministración de los AEE, pacientes jóvenes y de mayor nivel cultural. En el estudio de Wazny et al, el 74% de los pacientes no cumplidores fueron identificados por registros de farmacia; el olvido fue la razón citada con mayor frecuencia y la segunda causa fue el dolor de la inyección¹⁶.

El mal cumplimiento terapéutico se puede sospechar, pero no se puede confirmar hasta que el paciente lo reconoce. Por ello es trascendental la educación sanitaria que recibe el paciente, así como la importancia que tiene el personal sanitario de la consulta de trasplante²³.

Por último, es importante mencionar que existen preparados de AEE, como es el caso de metoxi-polietilenglicol

epoetina beta, una eritropoyetina de origen recombinante que, al igual que la hormona natural eritropoyetina, estimula la producción de glóbulos rojos y aumenta el nivel sanguíneo de la hemoglobina al interactuar con el receptor de eritropoyetina de las células progenitoras medulares, produciendo su activación continua. Asimismo, por su vida media más larga, permite utilizarla mensualmente en pacientes que no están en diálisis, tanto en fases de corrección como de mantenimiento, además de que la inyección subcutánea de metoxi-polietilenglicol epoetina beta es menos dolorosa comparada con la de darbepoetina alfa, con lo que se logra una mejor adherencia al tratamiento en pacientes como el de nuestro caso clínico, en el que el temor a la inyección era la causa de su incumplimiento²⁴⁻²⁷.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

CONCEPTOS CLAVE

- La anemia es frecuente entre los pacientes trasplantados renales.
- La causa de la anemia puede ser multifactorial: déficit de hierro y eritropoyetina, infecciones, medicación inmunosupresora y grado de función renal.
- Entre un 5 y un 10% de los pacientes con enfermedad renal crónica pueden presentar respuesta inadecuada a los agentes estimulantes de la eritropoyesis.
- Las causas más comunes de resistencia a la eritropoyetina son la deficiencia absoluta o funcional de hierro, la inflamación y el incumplimiento terapéutico.
- Entre los beneficios de los agentes estimulantes de la eritropoyesis están: la mejora de

la calidad de vida y de la función cognitiva, la prevención de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la mejoría de la capacidad de ejercicio y la reducción de las necesidades de transfusión.

- Antes de incrementar la dosis de un AEE o indicar estudios que pueden llegar a ser agresivos, complejos y costosos, es importante descartar el incumplimiento terapéutico.
- La metoxi-polietilenglicol epoetina beta, por su vida media más larga, que permite su administración una vez por mes, y por producir menos dolor tras su administración subcutánea, es una buena alternativa en pacientes con mala adherencia al tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López Oliva MO, del Castillo Caba D, Fernández Fresnedo G. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2009;29(Sup 1):25-30.
2. WHO. Nutricional Anemia. World Health Organization Technical Report Series No. 405. Geneva, Switzerland: WorldHealthOrganization; 1968.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Handraker A. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1347-52.
7. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:302-3.
8. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, Furrer A, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:794-7.

9. Imoagene-Oyediji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolatemofetil: Risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240-7.
10. Egbuna O, Zand MS, Arbini A, Menegus M, Taylor J. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: A prospective case series and review of the literature. *Am J Transplant* 2006;6:225-31.
11. Zolnourian ZR, Curran MD, Rima BK, Coyle PV, O'Neill HJ, Middleton D. Parvovirus B19 in kidney transplant patients. *Transplantation* 2000;69:2198-202.
12. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness (Review Article). *Nephrology (Carlton)* 2007;12:321-30. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x.
13. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 7):25-8.
14. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al.; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii1-47.
15. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11-45.
16. Wazny LD, Stojimirovic BB, Heidenheim P, Blake PG. Factors influencing erythropoietin compliance in PD patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:623-8.
17. Kaveh K, Kimmel PL. Compliance in hemodialysis patients: Multidimensional measures in search of a gold standard. *Am J Kidney Dis* 2001;37:244-66.
18. Valderrabano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996;50:1373-91.
19. Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):48-52.
20. Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ* 2009;339:b4018.
21. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc* 2007;39(5):1287-300.
22. Fernández Lucas M, López Sánchez J, Miranda B, Matesanz R. Adhesión al tratamiento en pacientes receptores de trasplante renal. Estudio multicéntrico español. *Nefrología* 1998; Vol. XVIII. Núm. 4.
23. Barquero Ruano RM, Checa Barambio E, Rodríguez Pena Jacoba. Mala adherencia al tratamiento inmunosupresor de un paciente trasplantado renal. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol [online]* 2010;13(4):267-9. ISSN 1139-1375.
24. Sánchez-Fructuoso A, Guirado L, Ruiz JC, Torregrosa V, González E, Suárez ML, et al.; AnemiaTrans Study Group. Anemia control in kidney transplant patients treated with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (mircera): the Anemiatrans Group. *Transplant Proc* 2010;42 (8):2931-4.
25. Curran MP, McCormack PL. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. *Drugs* 2008;68(8):1139-56.
26. Locatelli F, Reigner B. C.E.R.A.: pharmacodynamics, pharmacokinetics and efficacy in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16(10):1649-61.
27. Pannier A, Jordan P, Dougherty FC, Bour F, Reigner B. Subcutaneous injection pain with C.E.R.A., a continuous erythropoietin receptor activator, compared with darbepoetin alfa. *Curr Med Res Opin* 2007;23(12):3025-32.