

# Control de la anemia en el postrasplante renal precoz

David Arroyo

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

*Nefrología Sup Ext 2012;3(5):31-6*

doi: 10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11716

## INTRODUCCIÓN

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes portadores de un injerto renal. Es frecuente observar cómo pacientes adecuadamente controlados durante su etapa en diálisis sufren descompensaciones de su anemia en el postrasplante precoz, requiriendo un ajuste continuo de los agentes terapéuticos. Las pérdidas de sangre por la cirugía y el estado urémico acentuado se añaden a factores preexistentes como la ferropenia, lo que habitualmente supone una reagudización de la anemia. Además, aparecen nuevos factores que influyen a corto y largo plazo, como los efectos de la medicación inmunosupresora y otros fármacos, o la coexistencia de infecciones. Por ello, los primeros meses tras el trasplante requieren de una atención constante sobre la anemia y su tratamiento. Presentamos el caso ilustrativo de una mujer en la que coexisten múltiples factores que afectan a la anemia postrasplante (APT) y que sirve de ejemplo de cómo se pueden ir ajustando de forma individualizada los tratamientos y sus dosis hasta conseguir un buen control de la anemia.

## RESUMEN

La APT es una complicación frecuente en el paciente portador de injerto renal. Se trata de una anemia multifactorial en la que intervienen diversos factores, algunos comunes a todo paciente con enfermedad renal crónica (ERC) y otros específicos del trasplante.

Así, en el período inicial influyen las pérdidas de sangre por la cirugía y los frecuentes controles analíticos; el efecto directo sobre la anemia de los fármacos inmunosupresores y otras medicaciones; el déficit de eritropoyetina (EPO) por función insuficiente del injerto renal, y la resistencia a la EPO por causas como la ferropenia y los déficits vitamínicos, la inflamación o las infecciones<sup>1,2</sup>.

Presentamos el caso de una receptora de trasplante renal en la que concurrieron varios de estos factores, que sirve como ejemplo del manejo de la anemia en el postrasplante precoz.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 77 años con ERC avanzada secundaria a nefropatía diabética, en programa de hemodiálisis periódica

desde los 75 años. Como antecedentes destacaban diabetes de larga evolución e hipertensión en tratamiento con amlodipino y candesartán. También recibía tratamiento para la anemia con 1000 U posdiálisis de epoetina alfa.

Recibió un primer trasplante renal de un donante fallecido a los 78 años. En el control preoperatorio, la hemoglobina (Hb) sérica era de 9,5 g/dl. La cirugía transcurrió sin incidencias y sin necesidad de trasfudir hemoderivados. Se realizó inducción con basiliximab y se pautó inmunosupresión con triple terapia: tacrolimus, micofenolato mofetilo y corticoides. Se indicó profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol. El injerto funcionó desde el principio, pero el 5.º día la paciente entró en anuria, por lo que se decidió biopsia percutánea. Con el diagnóstico histológico de rechazo agudo tipo II de Banff y la aparición *de novo* de anticuerpos anti-HLA (antígenos leucocitarios humanos) donante específicos, se inició tratamiento con pulsos de esteroides, anticuerpos policlonales antitímocíticos (ATG), plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa. Como complicaciones, se diagnosticaron infecciones urinarias por *Enterococcus faecium* y *Klebsiella pneumoniae*, así como infección por virus BK con viruria y viremia positivas. A partir del 18.º día se objetivó recuperación de la diuresis y mejoría progresiva de la función renal, por lo que fue dada de alta con creatinina 1,5 mg/dl tras 35 días de ingreso. Durante el seguimiento ambulatorio en los seis meses posteriores, la función renal se ha mantenido estable, con cifras de creatinina de entre 1,1 y 1,4 mg/dl.

En el período inicial, la Hb osciló entre 8,5 y 9,5 g/dl. Era una anemia normocítica normocrómica (volumen corpuscular medio 92 fL, hemoglobina corpuscular media 31 pg), con conteo normal de reticulocitos. El estudio férrico mostró hierro 24 µg/dl, índice de saturación de transferrina 10% y ferritina 1817 µg/l. Se descartó hemólisis (haptoglobina y lactato deshidrogenasa en rango, Coombs directo e indirecto negativos, frotis sin esquistocitos), y el test de sangre oculta en heces fue negativo. Se indicó de forma precoz tratamiento con 20 µg semanales de darbepoetina. Posteriormente se transfirió a epoetina beta pegilada, y a pesar de ir aumentando la dosis hasta 150 µg mensuales, no se consiguió alcanzar el objetivo de Hb de 10 g/dl. El tratamiento con anticuerpos policlonales ATG se asoció con exacerbación de la anemia, con necesidad de trasfudir tres concentrados de hematíes.

Inicialmente se decidió posponer la ferroterapia por hipoferritinemia y datos concomitantes de inflamación, pero, dado que la anemia persistía, se inició tratamiento con hierro sacarosa intravenoso. Al mismo tiempo, se trataron las complicaciones infecciosas con antibioterapia y reducción de la carga inmunosupresora. Con estas acciones y la mejoría de la función renal, se consiguió un buen control de la anemia y se ha reducido progresivamente la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) (en la actualidad sigue tratamiento con 3000 U semanales de epoetina beta). La evolución de la anemia y la ferrocinética se muestran en la figura 1.

DISCUSIÓN

En el postrasplante inmediato suele existir una reaguilización de la anemia. A pesar de un pico inicial en la síntesis de EPO y de un segundo pico de menor cuantía aproximadamente al mes postrasplante, la anemia es un hecho frecuente en este período<sup>3</sup>. Las cifras de Hb suelen normalizarse hacia el 6º-12º mes. No obstante, hay un importante porcentaje de pacientes en los que la anemia persiste y muchos de ellos están in-tratados<sup>4</sup>.

En este caso clínico podemos identificar varios factores que se asocian al desarrollo de APT. Algunos eran heredados de la época pretrasplante (anemia con regular control) y otros eran propios de la receptora (mujer diabética de edad avanzada) y del donante, también añoso.

En los primeros meses postrasplante se prescribieron varios fármacos relacionados con la anemia: algunos inmunosupresores (timoglobulina, micofenolato, anticalcineurínicos) y otras medicaciones (candesartán, cotrimoxazol). Es probable que la administración de estos fármacos, especialmente los mielosupresores, contribuyeran a una menor respuesta a los AEE, a pesar de la progresiva mejoría de la función renal.

Sin embargo, parece que en este caso la principal causa de persistencia de la anemia fue la ferropenia, en relación con el agotamiento de los depósitos y la alteración en la homeostasis del hierro por infecciones concomitantes y comorbilidades de la paciente. De hecho, la mejoría de la anemia es especialmente llamativa tras iniciar ferroterapia intravenosa, a pesar incluso de los niveles tan elevados de ferritina.

A continuación vamos a revisar la bibliografía en cuanto a epidemiología de la APT, factores que influyen en su aparición y perpetuación, sus consecuencias y algunos aspectos relativos a su manejo.

Epidemiología

La prevalencia global de APT se estima en cifras comprendidas entre el 20 y el 40%. Las amplias diferencias se deben, entre otros factores, a las distintas definiciones utilizadas en los estudios. El concepto más extensamente usado, compartido por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Americana de Trasplante, define la anemia como Hb < 13 g/dl en hombres y Hb < 12 g/dl en mujeres<sup>5</sup>.

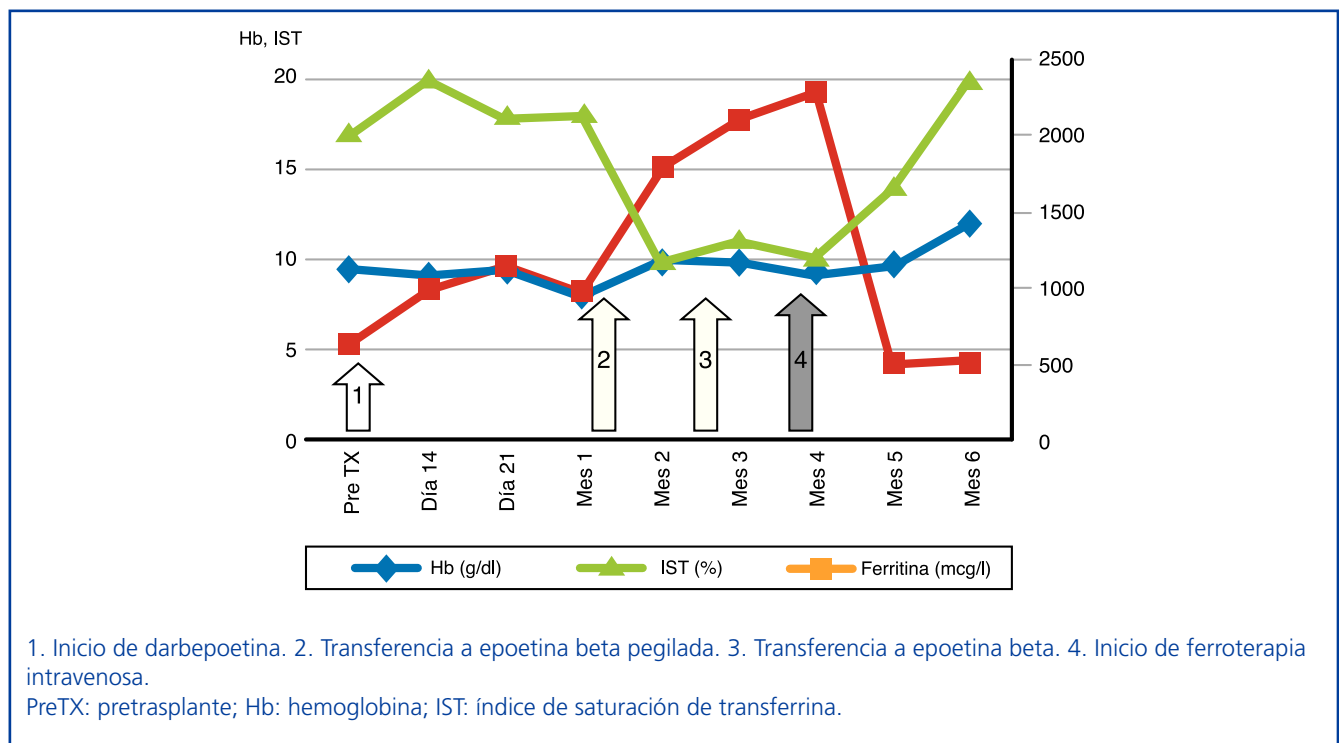


Figura 1. Evolución temporal de las cifras de hemoglobina, ferritina e índice de saturación de transferrina.

El principal trabajo epidemiológico que evaluó la anemia en esta población fue el TRESAM<sup>6</sup>. En este estudio multicéntrico, el 38,6% de los 4263 pacientes presentaban anemia en el momento de su inclusión. La anemia se asoció con mayor edad del donante, peor función del injerto, infecciones recientes y tratamiento con antimetabolitos y bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA). Otro estudio transversal encontró una tasa de anemia superior al 40% con solo un 25% de los pacientes anémicos tratados con AEE<sup>7</sup>. En España, un estudio multicéntrico observó tasas de anemia variables según la función del injerto: desde un 4% para un filtrado glomerular superior a 90 ml/min hasta un 44% con filtrado glomerular inferior a 15 ml/min<sup>8</sup>.

Pocos trabajos evalúan la prevalencia de la anemia específicamente en el postrasplante precoz. En un estudio con 200 receptores, se objetivó una prevalencia de APT del 74% a los tres meses del trasplante<sup>9</sup>. Recientemente, en el 49.º Congreso de la ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association), se presentaron los resultados preliminares de un trabajo multicéntrico español que evaluó los factores relacionados con la anemia precoz en 613 receptores. Se objetivó una tasa de pacientes anémicos del

41% a los dos meses postrasplante, y algunas variables asociadas fueron edad avanzada de donante y receptor, más tiempo en diálisis, donante hipertenso o ictus como causa de la muerte<sup>10</sup>.

### Factores asociados

La APT es un proceso multifactorial. Los factores asociados a su aparición se resumen en la tabla 1.

- **Pérdidas hemáticas:** en el postrasplante precoz es frecuente una disminución del hematocrito asociada al propio acto quirúrgico. Además, el seguimiento en esta fase requiere controles analíticos diarios que añaden una pequeña pero constante pérdida de sangre.
- **Factores propios del trasplante:** algunas características del trasplante se han asociado en algunos estudios a la APT, como son la edad avanzada de donante o receptor, el género femenino, la raza negra o los trasplantes previos<sup>6,7</sup>.
- **Déficit de EPO:** a pesar de que el injerto produce EPO desde el primer día<sup>3</sup>, la función renal no siempre es suficiente. El retraso en el inicio de la función del injerto y la necrosis tubular aguda disminuyen la cantidad de células funcionantes en el aparato yuxtglomerular, con la consiguiente disminución en la síntesis de EPO<sup>11</sup>. Los episodios de rechazo suponen una lesión tubular con disminución en la síntesis de EPO y también se han relacionado con el desarrollo posterior de anemia. A largo plazo, la disfunción crónica del injerto ha sido el factor con una asociación más fuerte con el desarrollo de APT<sup>6</sup>. Sin embargo, en comparación con controles similares con igual función renal, las tasas de anemia siempre son superiores en los trasplantados, demostrando la existencia de factores anemizantes añadidos<sup>12</sup>.
- **Resistencia a la EPO:** el principal factor relacionado con resistencia a la EPO es el déficit de hierro. La ferropenia, absoluta o relativa, es muy frecuente en los receptores de trasplante renal y contribuye de forma decisiva al mantenimiento de la anemia<sup>13,14</sup>. Algunos estudios también encuentran tasas elevadas de ferritina como reactante de fase aguda en el contexto de infecciones, inflamación o rechazo<sup>15</sup>. Algunos autores ponen en duda la utilidad de estos parámetros en el trasplante y han investigado otros, como la proporción de hematíes hipocrómicos<sup>16</sup>. Aún está por dilucidar adecuadamente el mejor test para evaluar el perfil férrico en estos pacientes (aunque el índice de saturación de transferrina y la ferritina continúan siendo el patrón de referencia), así como la terapia más adecuada<sup>17</sup>. A falta de un mejor nivel de evidencia, parece razonable aplicar con cautela los criterios utilizados en población con ERC no trasplantada, en los que la ferroterapia intravenosa se mostró segura y eficaz para mejorar el control de la anemia, incluso en pacientes con niveles elevados de ferritina<sup>18</sup>. Otras complicaciones del trasplante renal disminuyen la respuesta de los precursores hematopoyéticos a la EPO, como el hiperparatiroidismo secundario o terciario, los estados inflamatorios crónicos, déficits vitamínicos o determinados fármacos inmunosupresores<sup>19</sup>.

**Tabla 1.** Principales factores asociados a la aparición o persistencia de anemia en pacientes trasplantados renales

- **Pérdidas de sangre:**
  - Cirugía del trasplante
  - Controles analíticos frecuentes
  - Otras pérdidas de sangre (por ejemplo, digestivas)
- **Factores asociados al trasplante:**
  - Mayor edad del donante y receptor
  - Sexo femenino
  - Trasplantes sucesivos
- **Déficit en la síntesis de eritropoyetina:**
  - Episodios de rechazo agudo
  - Disfunción crónica del injerto
- **Resistencia a la eritropoyetina:**
  - Ferropenia
  - Hiperparatiroidismo
  - Déficits vitamínicos (vitamina B12, ácido fólico)
  - Infecciones
- **Fármacos:**
  - **Inmunosupresores:**
    - Anticuerpos policlonales antitimocíticos
    - Antimetabolitos: micofenolato mofetil, azatioprina
    - Antiproliferativos: sirolimus, everolimus
    - Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus, ciclosporina A
  - **Antiinfecciosos:** ganciclovir, valganciclovir, cotrimoxazol
  - **Bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

## caso clínico

- **Infecciones:** múltiples virus producen anemia por aplasia medular, siendo los más importantes el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y el parvovirus B19. El CMV parece infectar el estroma de la médula ósea<sup>20</sup>, mientras que el VEB afectaría a las células progenitoras hematopoyéticas<sup>21</sup>. Otro tipo de infecciones (otros virus, infecciones bacterianas y fúngicas) contribuyen a la APT, generando un estado de inflamación y resistencia a la EPO.
- **Fármacos:** los inmunosupresores son las medicaciones más directamente relacionadas con la gravedad de la anemia. Tanto los **anticuerpos policlonales** (ATG, timoglobulina) como los **antimetabolitos** son mielosupresores<sup>22</sup>. Los **inhibidores mTOR** (*mammalian target of rapamycin*) producen una anemia característicamente microcítica, por lo que se teoriza que interfieren en la eritropoyesis, quizás por alteración de la homeostasis del hierro<sup>23,24</sup>. Los **inhibidores de la calcineurina** pueden producir una disminución en la síntesis de EPO por vasoconstricción aferente, produciendo hipoaflujo sanguíneo al aparato yuxtaglomerular. También se ha descrito la asociación típica pero infrecuente con anemia hemolítica por microangiopatía trombótica<sup>25,26</sup>.  
Otros fármacos también se relacionan con la APT y requieren atención en su manejo. Los **BSRAA** influyen en la perpetuación de la anemia, tanto por disminución en la síntesis de EPO por vasoconstricción (de forma similar a los ICN) como por inhibición del papel de la angiotensina II en la eritropoyesis<sup>27,28</sup>. Merece la pena mencionar algunos **antiinfecciosos**, como los utilizados en el tratamiento de la infección por citomegalovirus (ganciclovir, valganciclovir) que producen mielosupresión<sup>29</sup>, o el cotrimoxazol, empleado para la profilaxis por *P. jirovecii*, que puede producir hemólisis<sup>30</sup>. Aunque la evidencia es escasa, algunos trabajos relacionan los **inhibidores de la bomba de protones** con anemia por déficit de hierro y vitamina B12<sup>31</sup>.

### Consecuencias

Existe suficiente evidencia sobre los efectos deletéreos de la anemia en la enfermedad renal crónica, especialmente por hipertrofia ventricular y morbilidad cardiovascular, disminución de la calidad de vida y mayor velocidad de progresión de la enfermedad renal<sup>32</sup>.

Existe controversia sobre la posibilidad de extrapolar estas conclusiones a los pacientes trasplantados. La principal causa de mortalidad en el trasplante renal continúa siendo la enfermedad cardiovascular. Winkelmayr no halló una relación estadísticamente significativa entre anemia y morbilidad cardiovascular en dos estudios prospectivos<sup>16,33</sup>. Otros estudios, incluyendo un reciente metaanálisis, sí han mostrado una asociación de la APT con mayores tasas de eventos cardiovasculares, mayor mortalidad y menor supervivencia del injerto<sup>34-36</sup>. Parece que los mecanismos de asociación serían similares a la anemia en pa-

cientes con ERC (hipertrofia ventricular, malnutrición-inflamación, etc.)<sup>37-39</sup>, pero falta aclarar si el aumento en la morbilidad está en relación con la APT o se relaciona con peor función del injerto<sup>40</sup>.

La anemia, tanto antes como después del trasplante, se ha relacionado con una peor función del injerto<sup>41,42</sup>. En el recientemente publicado ensayo CAPRIT no se consiguió ver diferencias en morbilidad cardiovascular, si bien la tasa de eventos cardiovasculares fue relativamente baja. Sin embargo, demostró que la normalización completa de la Hb se asoció con una mejor función del injerto a largo plazo, en comparación con el grupo de corrección parcial<sup>43</sup>.

Finalmente, merece la pena mencionar la importancia de evitar las transfusiones para disminuir la alo sensibilización por formación de anticuerpos anti-HLA<sup>44</sup>.

### Manejo

Todas las guías recomiendan incluir el estudio de anemia en los controles rutinarios de los pacientes trasplantados<sup>45-47</sup>. En caso de diagnosticarse, se debe llevar a cabo un estudio de hierro, contaje de reticulocitos y despistaje de sangrado digestivo. Si se sospecha hemólisis, se debe realizar un frotis de sangre periférica y medir la bilirrubina y la haptoglobina. Se deben descartar infecciones asociadas o niveles supratrapéuticos de fármacos inmunosupresores<sup>48</sup>.

A pesar de la frecuencia de la APT, varios estudios han mostrado que la tasa de pacientes adecuadamente estudiados y tratados es reducida<sup>4,11</sup>. Existen dudas sobre la posibilidad de extrapolar los datos sobre el tratamiento de la anemia o el objetivo de Hb en pacientes con ERC a la población trasplantada, más aún cuando estamos en un momento de intenso debate sobre el adecuado manejo de la anemia asociada a insuficiencia renal.

Existen pocos ensayos controlados que estudien el impacto del tratamiento de la anemia. Van Loo confirmó la eficacia y seguridad del tratamiento con AEE en el postrasplante precoz<sup>49</sup>. En una revisión retrospectiva, se observó que los pacientes que recibían AEE y su Hb era > 12 g/dl tenían mayor mortalidad, con una curva en U en un efecto similar al descrito en los pacientes con ERC<sup>50</sup>. Estas desventajas no se confirmaron en el ensayo multicéntrico Neo-PDGF: tras dosis altas de AEE, antes y después del trasplante, no se objetivaron diferencias en función renal, pero tampoco una mayor mortalidad. El principal estudio terapéutico ha sido el mencionado CAPRIT, en el que se comparó una rama de tratamiento con epoetina beta para un objetivo alto de Hb (13,0-15,0 g/dl) con una rama de corrección parcial (Hb 10,5-11,5 g/dl)<sup>43</sup>. La normalización completa se asoció con mejor función renal a largo plazo y menor tasa de pérdida del injerto, sin más eventos adversos ni morbilidad cardiovascular. Sin embargo, existen varios defectos metodológicos en el estudio que ponen en duda su inmediata

aplicabilidad y evidencian la necesidad de más estudios. Cuando se publiquen, los resultados del estudio multicéntrico español aportarán importante información sobre la anemia y los efectos de los AEE<sup>10</sup>.

### Conflictos de interés

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

## CONCEPTOS CLAVE

- La APT es un problema frecuente en los receptores de un injerto renal.
- Algunas causas son similares a la anemia por ERC (déficit de EPO, ferropenia). Sin embargo, entran en juego factores específicos del trasplante, como son las infecciones virales o los tratamientos inmunosupresores.
- La APT no controlada parece relacionarse con peor función del injerto a largo plazo y, probablemente, con mayor morbimortalidad cardiovascular.
- Es obligado realizar un adecuado despistaje de anemia en los receptores de trasplante renal, valorando la coexistencia de factores anemizantes.
- La ferropenia es uno de los principales agentes implicados en la hiporrespuesta a los agentes eritropoyéticos, por lo que se debe hacer un esfuerzo en su detección y tratamiento.
- A falta de nuevos estudios, parece razonable tratar la APT de forma individualizada y con criterios similares a los que se utilizan en la ERC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yabu JM, Winkelmayr WC. Posttransplantation anemia: mechanisms and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(7):1794-801.
2. López Oliva MO, Del Castillo Caba D, Fernández Fresnedo G. Managing anaemia in kidney transplant patients with chronic kidney disease. *Nefrología* 2009;29 Suppl 1:25-30.
3. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DB. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 1989;321(3):151-7.
4. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, Errasti P, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(11):1426-33.
5. Romero R, Alonso A, Amenábar JJ, Caparrós S, Díaz JM, et al. Etiopatogenia, prevalencia y factores de riesgo de la anemia del trasplante renal. *Nefrología* 2011;2 Supl Ext 2:3-7.
6. 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(7):835-45.
7. Molnar MZ, Mucsi I, Macdougall IC, Marsh JE, Yagoob M, Main J, et al. Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: data from ten European centres. *Nephron Clin Pract* 2011;117(2):c127-34.
8. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation* 2009;87(9):1340-6.
9. Elsayed H, Sany D, Eldin EN, El-shahawy Y, Shawki S, Aziz A. Prevalence and association of post-renal transplant anemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(3):461-6.
10. Arias M, Campistol J, Pascual J, Grinyó JM, Hernández D, Morales JM, et al. Prevalence and factors associated with early-onset anaemia after kidney transplantation in Spain: a multicenter, observational and retrospective study. En: Libro de Ponencias. 49th ERA-EDTA Congress. Paris: European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association; 2012. p. 203 (FP704).
11. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 2011;11(11):2279-96.
12. 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.
13. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(2):262-9.
14. 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.
15. 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(3):794-7.
16. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Percentage of hypochromic red blood cells is an independent risk factor for mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(12):2075-81.
17. Mudge DW, Tan KS, Johnson DW, Badve SV, Campbell SB, Campbell SB, et al. A randomized controlled trial of intravenous or oral iron for posttransplant anemia in kidney transplantation. *Transplantation* 2012;93(8):822-6.
18. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al.

- Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):975-84.
19. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl* 2008;(111):S75-81.
  20. Apperley JF, Dowding C, Hibbin J, Buitter J, Matutes E, Matutes E, et al. The effect of cytomegalovirus on hemopoiesis: in vitro evidence for selective infection of marrow stromal cells. *Exp Hematol* 1989;17(1):38-45.
  21. Baranski B, Armstrong G, Truman JT, Quinnan GV Jr, Straus SE, Young NS. Epstein-Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1988;109(9):695-704.
  22. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A, Marsh J, et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81(8):1112-8.
  23. Sofroniadou S, Kassimatis T, Goldsmith D. Anaemia, microcytosis and sirolimus--is iron the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(5):1667-75.
  24. Sofroniadou S, Goldsmith D. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: potential uses and a review of haematological adverse effects. *Drug Saf* 2011;34(2):97-115.
  25. Ponticelli C, Banfi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2006;19(10):789-94.
  26. Carson JM, Newman ED, Farber JL, Filippone EJ. Tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy: natural history of a severe, acute vasculopathy. *Clin Nephrol* 2012;77(1):79-84.
  27. Malyszko J, Oberbauer R, Watschinger B. Anemia and erythrocytosis in patients after kidney transplantation. *Transpl Int* 2012. (Epub ahead of print)
  28. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010;56(3):558-65.
  29. Danziger-Isakov L, Mark Baillie G. Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2009;23(3):295-304.
  30. Heimpel H, Raghavachar A. Hematological side effects of cotrimoxazole. *Infection* 1987;15 Suppl 5:S248-53.
  31. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12(6):448-57.
  32. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66(2):753-60.
  33. Winkelmayer WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(12):3559-66.
  34. Imogene-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(11):3240-7.
  35. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiraly A, Beko G, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007;7(4):818-24.
  36. Kamar N, Rostaing L, Ignace S, Villar E. Impact of post-transplant anemia on patient and graft survival rates after kidney transplantation: a meta-analysis. *Clin Transplant* 2012;26(3):461-9.
  37. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrin C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1084-90.
  38. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrin C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):462-8.
  39. Ibernón M, Moreso F, Ruiz-Majoral A, Sarrias X, Sarrias M, Grinyó JM, et al. Contribution of anemia and hypertension to left ventricular hypertrophy during the initial 2 years after renal transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(6):2199-204.
  40. Marcen R, Alonso A, Bayés B, Cabello V, Cofán F, Crespo M, et al. Anemia postrasplante: morbilidad cardiovascular, mortalidad y evolución del injerto. *Nefrología* 2011;2 Supl Extr 2:8-15.
  41. Molnar MZ, Kovesdy CP, Rosivall L, Bunnapradist S, Hoshino J, Streja E, et al. Associations of pre-transplant anemia management with post-transplant delayed graft function in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2012. (Epub ahead of print).
  42. Jones H, Talwar M, Nogueira JM, Ugarte R, Cangro C, Rasheed H, et al. Anemia after kidney transplantation; its prevalence, risk factors, and independent association with graft and patient survival: a time-varying analysis. *Transplantation* 2012;93(9):923-8.
  43. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguiet E, Toupance O, et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(2):360-8.
  44. Gloor J, Stegall MD. Sensitized renal transplant recipients: current protocols and future directions. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(5):297-306.
  45. Bia M, Adey DB, Bloom RD, Chan L, Kulkarni S, Tomlanovich S. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):189-218.
  46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
  47. EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation), European Renal Association (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT). European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 7:1-85.
  48. Moreso F, Alegre R, Ariceta G, Beneyto I, Bernis C, Calvo N, et al. Tratamiento de la anemia postrasplante renal. *Nefrología* 2011;2 Supl Ext 2:16-24.
  49. Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, De Roose J, Lameire N. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(9):1815-21.
  50. 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.