

Anemia hemolítica en receptora de trasplante renal con prótesis valvular y disfunción del injerto. ¿Fragilidad eritrocitaria o solo trauma mecánico?

Elisa Pereira-Pérez¹, Agustín Carreño-Parrilla¹, José M. Morales-Cerdán²

¹Sección de Nefrología. Hospital Universitario General de Ciudad Real. ²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Nefrología Sup Ext 2012;3(5):37-41

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11717

INTRODUCCIÓN

Clásicamente, se han considerado razones de la aparición de anemia en la enfermedad renal crónica (ERC) la supervivencia eritrocitaria reducida, la inhibición de la eritropoyesis por las toxinas urémicas y, la principal, el déficit de eritropoyetina¹. De la última, cabe señalar que la eritropoyetina ha marcado un antes y un después en el tratamiento de la anemia en la población en diálisis y monopoliza hoy en día la actividad de investigación clínica y básica en esta complicación inherente a la ERC. La inhibición de la eritropoyesis ha quedado desterrada por evidencias en sentido contrario². Y en el caso de la supervivencia eritrocitaria, no se ha descartado, pero tampoco se ha profundizado, en el papel que pueda desempeñar y cómo ocurre. En este sentido, aunque son pocas, hay diferentes experiencias a favor de una contribución en pacientes en diálisis, en los que se ha estudiado la supervivencia eritrocitaria dirigiendo la búsqueda del mecanismo patogénico a las alteraciones de membrana; en un entorno urémico, podría ocasionar una pérdida de la elasticidad del hematíe, fundamental en el tránsito intravascular, con una menor resistencia a las deformaciones y que se ha conseguido medir mediante pruebas *in vitro* de resistencia osmótica³⁻⁵.

En receptores de trasplante renal, la información es escasa y procede de una generalización de la evidencia disponible en la población con ERC, lo cual no es del todo correcto teniendo en cuenta que existen aspectos ligados a la anemia propios del paciente trasplantado, como son la medicación inmunosupresora y un estado inflamatorio con un origen inmunológico.

El TRESAM (Transplant European Survey on Anemia Management), publicado en 2003, nos mostró que infradiagnosticamos y lógicamente infratratamos esta complicación, que es más frecuente de lo que podemos sospechar. En este estudio multicéntrico, de los 4263 pacientes incluidos (un 25% españoles), el 38,6% presentaban anemia asociada sólidamente, como se observa invariablemente en la totalidad de estudios publicados, con la función del injerto. De los 904 pacientes con creatinina sérica > 2 mg/dl, el 60% estaban anémicos, mientras que en el grupo de pacientes con creatinina sérica ≤ 2 mg/dl, este porcentaje era solo del 29%. Sorprendía entonces que únicamente el 17,8% seguía tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)⁶. Estos resultados se

repiten en nuestro entorno cercano en estos últimos años, como la experiencia del Guy's Hospital de Londres sobre 1511 pacientes con una prevalencia de anemia del 45,6% y solo 145 (9,6%) en tratamiento con AEE⁷, o el estudio multicéntrico nacional liderado por el Dr. Marcén, en el que se investigaba la incidencia de ERC y en el que se repite la escasa prevalencia de tratamiento con AEE con relación a la alta prevalencia de anemia⁸.

Otros factores presentes tras el trasplante, como el déficit de hierro o folatos, las infecciones, las neoplasias o los factores relacionados con fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) y los inmunosupresores, además de las pérdidas de sangre, pueden causar anemia, si bien adquieren más importancia cuanto mejor es la función renal⁹.

No podemos evitar mencionar el uso de los AEE, con o sin ERC, en el caso especial de la disfunción valvular protésica, recogido en numerosas experiencias aisladas o en series cortas, y que puede evitar la necesidad de reintervención en pacientes en los que el riesgo quirúrgico no es asumible, además de reducir los requerimientos transfusionales^{10,11}, hecho del que no hay información disponible en trasplante renal.

A continuación se presenta una mujer trasplantada de 73 años, que desarrolla anemia con necesidad de AEE tras una cirugía de sustitución valvular aórtica 12 años después de recibir el injerto renal. Y cómo una sencilla variación de la inmunosupresión (IS) se sigue de una suspensión mantenida de los AEE.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

Mujer de 73 años con ERC por nefropatía tubulointerstitial crónica, secundaria a litiasis renal bilateral. Pielolitotomía derecha y nefrectomía polar izquierda en 1971. Inclusión en programa de hemodiálisis en febrero de 1987. Infecciones del tracto urinario de repetición. Anemia con requerimientos transfusionales a ritmo de 1-2 concentrados de hematies al año durante su permanencia en diálisis. Espondilodiscitis C3-C4. Positividad de los anticuerpos anti-virus C sin

caso clínico

hipertransaminasemia, con biopsia hepática en 1992 que mostraba cambios mínimos. Trasplante renal de donante cadáver joven (18 años) en febrero de 1992; la paciente tenía 53 años. Anticuerpos anti-HLA (antígenos leucocitarios humanos) por citotoxicidad en el momento del trasplante: 0 e históricos: 50%. Compartía un haplotipo con el donante. Tiempo de isquemia fría de 18 horas. La cirugía transcurrió sin incidencias y se utilizó como IS de inducción OKT-3 durante 5 días, continuando con ciclosporina A (CsA) en monoterapia sin esteroides de mantenimiento. Función renal inmediata, alcanzando una creatinina plasmática basal de 1,3 mg/dl. No presentó episodios de rechazo agudo. Los niveles de ciclosporina A C0 se mantuvieron alrededor de 200 ng/ml con dosis de 10 mg/kg/día.

Durante el seguimiento en consulta, desarrollo de hipertensión arterial que se controla con un fármaco (ARA II o calcioantagonista). Hiperparatiroidismo terciario con hipercalcemia, que indicó la cirugía mediante paratiroidectomía subtotal en febrero de 1997, a pesar de no mostrar expresividad clínica durante el periodo de diálisis. El diagnóstico anatomopatológico era compatible con hiperplasia paratiroidea. Después de la cirugía fue necesario continuar con suplementos de calcio oral y vitamina D nutricional, que se ha suplementado como prevención de osteoporosis. Las cifras de parathormona (PTH) persistieron en el rango de normalidad o ligeramente elevado, coincidiendo con déficit de 25 OH vitD. Desarrollo de hipercolesterolemia, que indicó el tratamiento con estatinas que mantiene actualmente con cifras de colesterol controladas. Estenosis aórtica grave de probable origen reumático, que requirió cirugía de sustitución valvular tras estudio coronario normal en marzo de 2004, tras la cual se continuó con anticoagulación oral. Desarrollo de anemia tras la cirugía de sustitución valvular, con necesidad de AEE desde abril de 2004. En ese momento presentaba una ERC del injerto estadio 3. Episodio de gota en 2005 tratada con ciclo corto de esteroides. Mantenimiento con alopurinol con normalidad de uricemia, sin nuevas crisis. Vitrectomía por cataratas en junio de 2007.

En el momento en que aparece la anemia, en marzo de 2004, seguía tratamiento con Sintrom®, recién instaurado tras la sustitución valvular, con cierta interferencia farmacológica reflejada por niveles de ciclosporinemia C0 elevados (> 250 ng/ml). Sandimmun® neoral a dosis de 75 mg/12 horas, amlodipino, atenolol, pravastatina, carbonato cálcico e hidroferol.

Examen físico

Se encontraba ligeramente hipertensa, con registros en consulta de 150/87 mmHg; 78 lpm y edemas en relación con el calcioantagonista y un componente de sobrecarga hídrica; leve palidez mucocutánea y presencia de las cicatrices de la esternotomía media y en fosa ilíaca izquierda, con injerto renal de consistencia blanda no doloroso. Presencia de fistula arteriovenosa interna trombosada en miembro superior izquierdo. Auscultación cardiopulmonar con el clic val-

vular y soplo sistólico I/VI de carácter funcional. Resto: sin hallazgos de interés.

Analítica

Hemograma: hemoglobina (Hg) 10,2 g/dl; creatinina 1,7 mg/dl; hematocrito 30%; volumen corpuscular medio 85fl; hemoglobina corpuscular media (HCM) 29 pg; concentración de HCM 34; plaquetas 489.000/mm³; leucocitos: 11.300/mm³; S58%; L23%; E5%: hierro 38 µg/ 100 ml; ferritina 19 ng/ml.

Bioquímica sanguínea: glucosa 114 mg/dl; urea 108 mg/dl; GOT 25 U/l; GPT16 U/l; GGT 23 U/l; BT0,5; colesterol total 108; triglicéridos 94; Ca 8,8 md/dl; fosfatasa alcalina 88 U/l; lactato deshidrogenasa 794; Ca 9,1 md/dl; fósforo 3,1 mg/dl; sodio 140 mEq/l; potasio 5,3 mEq/l; Mg 1,7; PT 6,2; CsA 227; PTH: 76 pg/ml; 25OH vitD 12 ng/ml; TSH 4,12 mcU/ml; T4 1,08 ng/dl,

Orina 24 horas: proteinuria 0,03 g, sedimento negativo.

Se inició tratamiento con AEE y con feroterapia i.v. por intolerancia oral. Se ajustó la dosis de CsA a la baja, debido a la interferencia farmacológica, hasta conseguir niveles C0 = 150-200 ng/ml. Se cambia el calcioantagonista por ARA II + tiazida en dosis fijas.

Evolución

Desde 2005 se evidencia un aumento de la creatinina sérica coincidiendo con niveles de CsA C0 = elevados cercanos a 300 ng/ml sin modificación en el tratamiento previo. Por el tiempo de evolución del trasplante (más de 12 años), se decide reducir la dosis de CsA, asociando un segundo fármaco: ácido micofenólico. La tolerancia fue buena, lo que permitió alcanzar ciclosporinemias basales entre 50-100, sin episodios de rechazo. En el curso de los siguientes años se asiste a una mejoría de la función renal, con aclaramientos de Cr superiores a 60 ml/min. Progresivamente disminuye la necesidad de AEE, hasta suspenderlos hace más de un año, con estabilidad de la Hg (figura 1).

Diagnóstico diferencial

La necesidad de AEE hizo que nos planteáramos como diagnóstico diferencial: anemia hemolítica mecánica, por los parámetros bioquímicos de citólisis, el antecedente de sustitución valvular protésica y la ausencia previa de anemia a lo largo de los 12 años de trasplante renal. Por ello se solicitó determinación de haptoglobina y estudio ecocardiográfico, para valorar una posible disfunción de la prótesis aunque la exploración física no lo sugiriera. La haptoglobina indetectable apoyó la sospecha diagnóstica. El estudio ecocardiográfico no detectó anomalía alguna en la función valvular y, por otro lado, se descartó el origen inmunológico con el test de Coombs directo, que fue negativo.

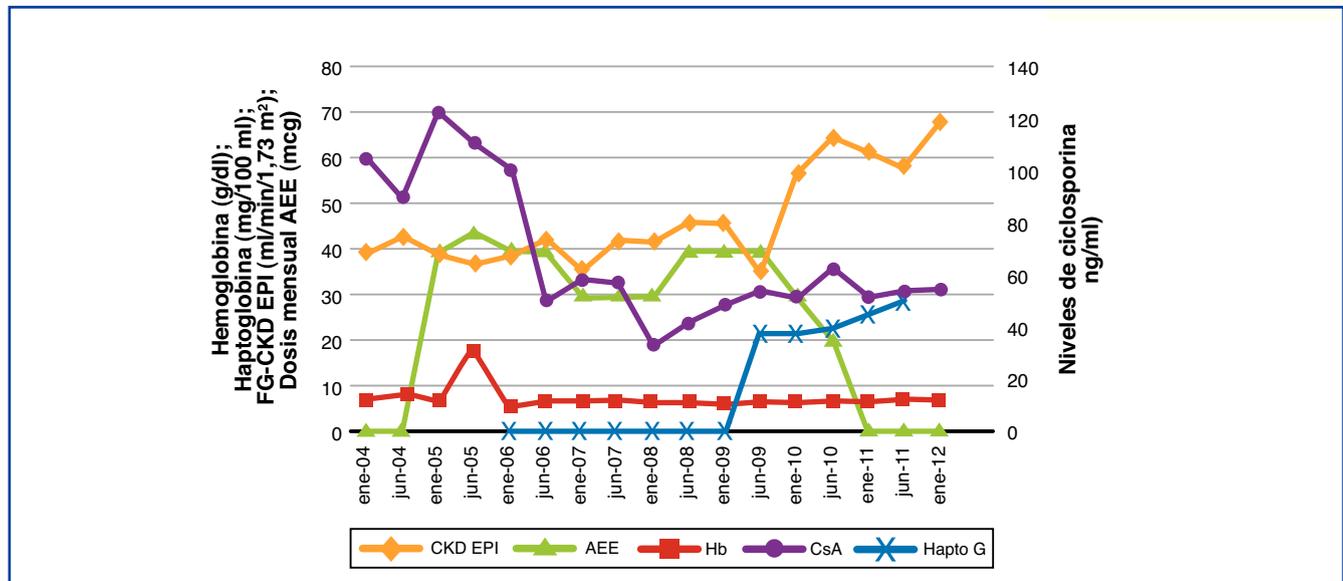


Figura 1. Evolución anual de parámetros analíticos, filtrado glomerular y agentes estimulantes de eritropoyetina.

Se completó el estudio con determinación de ácido y vitamina B12, que fueron normales, y estudio de pérdidas digestivas por la ferropenia recurrente mediante gastroscopia y colonoscopia; esta última a pesar de sangre oculta en heces negativa por proctalgia, que mostró hemorroides externas grado III y un divertículo aislado.

El estudio digestivo de la hepatopatía VHC (virus de la hepatitis C) confirmó una reacción en cadena de la polimerasa VHC negativa repetidamente. Estudio ecográfico sin hallazgos y fibrosán 6 (fibrosis leve) que descartaban la posibilidad de un componente de hemólisis extravascular por hiperesplenismo-hepatopatía crónica.

Los parámetros analíticos-clínicos basales y su evolución tras la cirugía valvular hasta la actualidad se muestran en la tabla 1.

DISCUSIÓN

La singularidad del caso reside en la confluencia de dos factores con un mecanismo patogénico común, que al coincidir han causado la anemia. Y en cómo una sencilla variación de la IS ha corregido uno de los dos factores, lo que se ha seguido de la suspensión mantenida de los AEE, según nuestra hipótesis.

En la evolución, desde el trasplante renal en 1992, el cuadro clínico de anemia aparece tardíamente en 2004, después de la implantación de una válvula protésica aórtica sin cambios en la función del injerto. Esta secuencia de hechos, apoyada en la presencia de un patrón de citólisis persistente, junto a niveles indetectables de haptoglobina, nos hizo pensar en un origen hemolítico intravascular. La negatividad del test de Coombs directo descartó la posibilidad remota

Tabla 1. Parámetros analíticos-clínicos basales y su evolución tras la cirugía valvular

	12 m antes Qx	24 m tras Qx	48 m tras Qx	96 m tras Qx
Cr (mg/dl)/Ccr	1,5/41	1,3/54	1,3/54	0,9/ 62
LDH (U/l)	300	670	650	548
Hb (g/dl), Hto (%)	12,6/35	12,8/39	11,6/35	12,4
Haptoglobina	--	INDETECTABLE	37	50,5
Ferritina (ng/ml)	39	63	124	167
CsA/MMF (ng/ml)	189/-	117/2,6	75/1,9	49/2,1
AEE(-/+)	-	+	+	-

Qx: cirugía de sustitución valvular. m: meses. LDH: lactato deshidrogenasa; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

caso clínico

de un origen inmunológico y apoyó la sospecha inicial. La ausencia de esquistocitos en el frotis sanguíneo sugería un proceso de baja intensidad, pero con traducción analítica y clínica análogas al descrito en la disfunción de prótesis mitral en población general^{10,11}. Los controles ecocardiográficos repetidos descartaron insuficiencia o disfunción protésica, lo que nos hizo considerar otros factores asociados.

En este escenario, se inició tratamiento con AEE en presencia de un filtrado glomerular (FG) reducido. Para situarnos, durante los años previos a la cirugía, la cifra de Cr plasmática ha permanecido estable entre 1,4-1,5 mg/dl, lo que corresponde a un FG (MDR-CKD EPI) de 36 a 39 ml/min. La paciente presentaba, por lo tanto, una ERC 3T del injerto renal, que permitió un tratamiento con indicación aceptada que corrigió la clínica.

El tratamiento con ARA II, el leve hiperparatiroidismo normalizado al corregir los niveles de 25 OH vitamina D, la ferropenia corregida con el aporte intravenoso y la IS con ciclosporina, factores implicados en la aparición de anemia, pasan a un segundo plano por el momento de aparición de la anemia, que es posterior a la cirugía de sustitución valvular. Profundizando en la IS, descartada la posibilidad de una anemia microangiopática secundaria al inhibidor de la calcineurina por el curso clínico y la afectación exclusiva de la serie eritroide sin trombopenia, quedaba el argumento de la nefrotoxicidad asociada a este fármaco.

La introducción de micofenolato desde 2005 por las razones señaladas permitió una reducción progresiva de la dosis de CsA > 50%. Pasando de niveles de ciclosporinemia valle de 150-200 ng/ml hasta 50-100 ng/ml a partir de 2007, sin complicaciones. Como traducción de una menor nefrotoxicidad, se asiste a una mejoría de la creatinina, con cifras de 0,9-1 mg/dl y FG superiores a 60 ml/min de forma mantenida a partir de junio de 2010. Las cifras de Hg ascienden, haciendo innecesario el tratamiento con AEE desde enero de 2011.

La función del injerto renal es la causa más importante de anemia en la población trasplantada, según nos muestran diferentes estudios observacionales⁶⁻⁸, y otros factores presentes, algunos propios del trasplante, como hemos señalado en la introducción, adquieren mayor importancia cuanto mayor es el FG, según nos señalan Chadban et al.⁹ en una serie de casos y controles en 850 pacientes. Para FG > 60 ml/min, la frecuencia de anemia es más de 10 veces superior en población trasplantada que en población general (22% frente a 1,7% en no trasplantada); mientras

que para FG < 30 ml/min, es solo del doble (63% frente a 29%). Lo que demuestra una creciente importancia de otros factores cuanto mayor sea el FG. Este caso es un ejemplo de ello.

En nuestro caso, la evolución nos ha obligado a preguntarnos qué relación existe entre el cambio en la IS, la mejoría llamativa de la función renal y los datos positivos de una menor hemólisis. Clásicamente, hay evidencias de una mayor fragilidad osmótica eritrocitaria en la población con ERC en diálisis³⁻⁵. Esto podría justificar una menor supervivencia eritrocitaria. La diálisis parece mejorar sutilmente esta fragilidad en los estudios referidos. La evidencia reciente de que la mejoría de la fragilidad también se alcanza al recuperar la función renal después del trasplante¹² nos orienta nuevamente a una de las razones que se han considerado tradicionalmente como causa de la anemia en la ERC señalada en la introducción y hace que sea plausible considerar en nuestra paciente como posible hipótesis explicativa una mayor sensibilidad del hematíe al estrés mecánico de la válvula protésica en la situación previa al cambio de la IS en presencia de una ERC estadio 3 del injerto renal. Con la mejoría del FG tras el cambio en la IS, la haptoglobina, indetectable hasta entonces, comienza a detectarse, aunque en niveles bajos (40-50 mg/dl), probablemente reflejando una menor destrucción eritrocitaria, lo que apoya el argumento de una fragilidad amplificadora del daño mecánico valvular, resuelta al normalizarse el FG. La demostración actual mediante un test de resistencia globular osmótica, que ha resultado normal, hace todavía más atractiva nuestra hipótesis, si bien es cierto que no tenemos un control previo a la normalización del FG. Otra limitación importante es que no se tienen determinaciones de la eritropoyetina en las dos situaciones del FG, razón principal que puede explicar la mejora de la Hg, si bien no a través de una menor hemólisis, que es la observación clínica positiva que hemos descrito.

En nuestra paciente se pone de manifiesto, por la evolución clínica, que la función del injerto renal es, sobre cualquier otro factor de los que reúne el caso con mecanismo patogénico documentado, el más influyente sobre la presencia de anemia en el postrasplante renal.

Conflictos de interés

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

CONCEPTOS CLAVE

- En el paciente trasplantado renal es necesaria la búsqueda activa de un síndrome anémico por la frecuencia con que se presenta en los receptores de trasplante renal, especialmente si existe ERC.
- Como principal medida asociada al tratamiento con AEE, una vez descartadas otras posibilidades etiológicas, el tratamiento con ferroterapia ayuda a conseguir una mejor respuesta frente al AEE.
- Teniendo en cuenta que el factor principal es la función del injerto renal, es necesario valorar estrategias en la IS que disminuyan la nefrotoxicidad asociada a los inhibidores de la calcineurina que puedan mejorar el FG para reducir la necesidad de eritropoyetina, como ilustra nuestro caso.
- Es atractiva la hipótesis de trabajo que considera la fragilidad eritrocitaria como factor patogénico secundario asociado a la anemia en la población trasplantada renal, aunque son necesarios estudios que analicen y confirmen o descarten este hecho.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eschbach JW, Adamson J. Modern aspects of the pathophysiology of renal anemia. *Contrib Nephrol* 1988;66:63-70.
2. Eschbach JW, Haley NR, Egrie JC, Adamson JW. A comparison of the responses to recombinant human erythropoietin in normal and uremic subjects. *Kidney Int* 1992;43:407-16.
3. Wu SG, Jenq FR, Wei SY, Su CZ, Chung TC, Chang WJ, et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* 1998;78(1):28-32.
4. Ibrahim FF, Ghannam MM, Ali FM. Effect of dialysis on erythrocyte membrane of chronically hemodialyzed patients. *Ren Fail* 2002;24(6):779-90.
5. Costa E, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, Miranda V, Faria Mdo S, et al. Changes in red blood cells membrane protein composition during hemodialysis procedure. *Ren Fail* 2008;30(10):971-5.
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. 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.
8. Marcén R, Del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Rodríguez A, Cantarell C, Fernández Fresnedo G, et al. Chronic kidney disease after renal transplantation: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Am J Transplant* 2008;8(s2):450.
9. 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. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2):301-9.
10. Shapira Y, Bairey O, Vaturi M, Magen-Nativ H, Prokocimer M, Sagie A. Erythropoietin can obviate the need for repeated heart valve replacement in high-risk patients with severe mechanical hemolytic anemia. Report of 3 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 2001;10:431-5.
11. Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Hemolysis associated with prosthetic heart valves: a review. *Cardiol Rev* 2009;17(3):121-4.
12. Du Y, Yao W, Qian Y, Han M, Wen Z, Ma L. Hemorheological changes in patients with living-donor renal transplantation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011;47(3):199-209.