



## Capítulo 46.5

### Anemia postrasplante renal

Roberto Marcén Letosa, Ana Fernández Rodríguez, Cristina Galeano Álvarez

#### 1. INTRODUCCIÓN

#### 2. DEFINICIÓN Y TIEMPO DE PRESENTACIÓN

- 2.1. Anemia en el postrasplante inmediato
- 2.2. Anemia entre los 6 y los 12 meses
- 2.3. Anemia tardía

#### 3. FACTORES RELACIONADOS

- 3.1. Niveles de eritropoyetina
- 3.2. Función del injerto
- 3.3. Depósitos de hierro
- 3.4. Inmunosupresión
- 3.5. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)
- 3.6. Malnutrición/inflamación

#### 4. DIAGNÓSTICO

#### 5. CONSECUENCIAS

#### 6. TRATAMIENTO

#### 7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

### 1. INTRODUCCIÓN

La anemia postrasplante renal es una complicación frecuente (10 veces más que en la población general) que contribuye a incrementar la morbi-mortalidad y disminuir la calidad de vida de esta población. Al mismo tiempo puede afectar negativamente la evolución del injerto.

## 2. DEFINICIÓN Y TIEMPO DE PRESENTACIÓN

El diagnóstico suele establecerse según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**tabla 1**): < 13 g/ml de hemoglobina en hombres y < 12 g/dl en las mujeres. Se pueden distinguir tres etapas en la aparición de la anemia: precoz en las primeras semanas después del trasplante, entre los 6 y los 12 meses, y anemia tardía a partir de los 12 meses del trasplante.

### 2.1. Anemia en el postrasplante inmediato

Alrededor del 60-70% de los enfermos tienen anemia en el momento del trasplante, y el 45% deficiencia de hierro. Las causas más frecuentes de anemia postrasplante son el estado previo del paciente, la cirugía del trasplante, las extracciones sanguíneas para determinaciones analíticas —que se han estimado en 600 a 1.800 ml en las primeras 12 semanas—, la suspensión del tratamiento con estimulantes de la eritropoyesis, la ausencia de función inmediata del injerto, que afecta a un porcentaje de casos que oscila entre el 15 y el 30%, y la administración de inmunosupresores, algunos de los cuales son tóxicos para la médula ósea (**tabla 2**).

<b>Tabla 1</b> <i>Diagnóstico de la anemia</i>	
Pruebas de laboratorio	Valores normales o recomendados
<b>Hemograma</b>	
Hemoglobina	> 13 g/dl en hombres > 12 g/dl en mujeres
VCM	82-98 fl
HCM	27-31 pg
CHCM	32-37%
Leucocitos y fórmula leucocitaria	4-11 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Plaquetas	234 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
<b>Metabolismo del hierro</b>	
Ferritina	> 100 ng/ml
Índice de saturación de transferrina	>20%
Hematíes hipocrómicos	<2,5%
Hemoglobina en los reticulocitos	>29 pg/célula
<b>Vitamina B<sub>12</sub></b>	200-730 pg/ml
<b>Ácido fólico</b>	2,8-13,5 ng/ml

CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; HCM: hemoglobina corpuscular media; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 2**  
Factores asociados con anemia

Postrasplante inmediato	6-12 meses	>12 meses
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia pretrasplante</li> <li>• Cirugía</li> <li>• Sin función inmediata</li> <li>• Extracciones sanguíneas</li> <li>• Suspensión de AEE</li> <li>• Rechazo del injerto</li> <li>• Inmunosupresión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad del donante</li> <li>• Hemoglobina a los 3 meses</li> <li>• Función renal</li> <li>• Extracciones sanguíneas</li> <li>• Inmunosupresión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función del injerto</li> <li>• IECA/ARA II</li> <li>• Inflamación</li> <li>• Inmunosupresión</li> </ul>

*AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.*

## 2.2. Anemia entre los 6 y los 12 meses

Afecta a un 20-30% de los trasplantados. Suele empezar a remitir a partir del primer mes y se corrige en los primeros 3-6 meses si no existe algún factor carencial asociado u otra circunstancia extraña al trasplante que lo impida.

## 2.3. Anemia tardía

La incidencia de la anemia aumenta a partir del primer año de la realización del trasplante y se ha relacionado con el deterioro de la función del injerto. En la mayor parte de los casos se trata de una anemia asociada a la enfermedad renal crónica.

## 3. FACTORES RELACIONADOS

La **tabla 1** resume los factores asociados con la anemia postrasplante en diferentes períodos evolutivos.

### 3.1. Niveles de eritropoyetina

A largo plazo, los niveles de eritropoyetina se correlacionan negativamente con la anemia, lo que podría indicar resistencia a la acción de la hormona. No se ha observado relación entre los niveles de eritropoyetina y la función del injerto medida por el filtrado glomerular.

### 3.2. Función del injerto

La función del injerto es el factor más importante asociado con el desarrollo de anemia en el enfermo trasplantado a partir de los 6 meses. La incidencia

de anemia aumenta conforme aumentan los niveles de creatinina sérica o el estadio de enfermedad renal crónica. Los enfermos trasplantados tienen unos niveles de hemoglobina más bajos que los de la población general para cualquier nivel de función renal medida por el aclaramiento de creatinina, lo que indica la implicación de otros factores.

### 3.3. Depósitos de hierro

Estimado por los niveles de ferritina y/o el índice de saturación de transferrina, se observa déficit de hierro en el 45% de los enfermos en el momento del trasplante, y en el 10-20% de los pacientes trasplantados de larga evolución. Si se estima mediante la medición del porcentaje de hematíes hipocrómicos, la prevalencia asciende al 50% de los receptores de un trasplante renal funcionante de larga evolución. Entre las causas del déficit de hierro están las pérdidas sanguíneas por las heces, las extracciones analíticas repetidas y los regímenes dietéticos con bajo contenido de carne.

### 3.4. Inmunosupresión

La retirada de esteroides en regímenes que incluyen tacrolimus y mofetil micofenolato puede producir un aumento de la toxicidad medular con aparición de leucopenia y anemia. Los efectos de los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus, son de poca significación clínica. Ambos pueden producir un síndrome hemolítico urémico, pero esta complicación es rara. Algunos autores han encontrado asociación entre tacrolimus y anemia. El mofetil micofenolato y el ácido micofenólico, por su mecanismo de acción, no deberían afectar a la eritrocitosis. Sin embargo, ambos se asocian con supresión de todas las líneas celulares de la médula ósea, como se ha descrito en ensayos clínicos y estudios observacionales. Los inhibidores de la señal de proliferación (sirolimus y everolimus) afectan a la producción de eritrocitos en función de la dosis y de los niveles sanguíneos, y aumentan la incidencia de anemia en comparación con el mofetil micofenolato. La combinación de mofetil micofenolato y sirolimus se ha mostrado especialmente tóxica para la médula, y aumenta la incidencia de la anemia respecto de otras combinaciones.

### 3.5. Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)

Ambos grupos de fármacos se utilizan en el tratamiento de la eritrocitosis postrasplante. Con todo, su efecto en la anemia postrasplante no está dilucidado, pero metaanálisis han mostrado que el uso de IECA/ARA II desciende el hematocrito un 3,5%, que corresponde a un descenso de la hemoglobina de 1,2 g/dl.

### 3.6. Malnutrición/inflamación

En el enfermo trasplantado, tanto los niveles de transferrina como los de albúmina son factores que se asocian negativamente con los niveles de hemoglobina y pueden ser causa de resistencia al tratamiento con eritropoyetina.

## 4. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la anemia se recomiendan los criterios de la OMS (**tabla 1**), basados en la concentración de la hemoglobina y no el hematocrito, debido a que la hemoglobina es una medida directa, más estable que el hematocrito, y su determinación está estandarizada. Además de los niveles de hemoglobina deben determinarse los índices de los hematíes (hemoglobina corpuscular media, volumen corpuscular medio y concentración corpuscular media de hemoglobina), leucocitos y fórmula leucocitaria, así como plaquetas.

En el diagnóstico de la anemia es conveniente conocer la situación de los depósitos de hierro a través de los niveles de ferritina y el índice de saturación de la transferrina. El diagnóstico de ferropenia se establece cuando los niveles de ferritina son  $< 100$  ng/ml o el índice de saturación de transferrina es  $< 20\%$ . El porcentaje de hematíes hipocrómicos se ha considerado el mejor indicador de los depósitos de hierro. Valores por encima del 10% indican eritropoyesis con déficit de hierro. El contenido de hemoglobina de los reticulocitos es un indicador del hierro disponible por la médula; un valor inferior a 29 pg/célula indica déficit de hierro. También conviene determinar los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, fundamentalmente en caso de anemia macrocítica.

En función de la situación clínica del enfermo serán necesarias determinaciones específicas, como hemorragias ocultas en heces o la realización de gastroscopia y colonoscopia, que no se recomiendan en las guías como pruebas de evaluación inicial. Habrá que descartar hemólisis, por ejemplo, en enfermos portadores de válvulas cardíacas metálicas o si están en tratamiento con fármacos que puedan producirla.

## 5. CONSECUENCIAS

La anemia del enfermo urémico se asocia con diversas complicaciones cardiovasculares, como hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva y angina (v. cap. 46.1). El control de la anemia puede revertir el crecimiento cardíaco. En enfermos diabéticos, la anemia precoz se ha asociado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los prime-

ros 6 meses postrasplante. Se ha descrito una asociación entre anemia y pérdida del injerto.

## 6. TRATAMIENTO

El tratamiento con eritropoyetina mejora la estructura y función del ventrículo izquierdo y la calidad de vida de los enfermos en diálisis, pero no existen estudios prospectivos que demuestran que esta medida disminuye la mortalidad de estos pacientes (v. cap. 26).

Las guías KDOQI recomiendan tratar la anemia con niveles de hemoglobina de 11 g/dl, que son los niveles recomendados en el enfermo no trasplantado con enfermedad renal crónica. El objetivo es mantener los niveles de hemoglobina entre 11 y 12 g/dl. Niveles por encima de este rango no parece que aporten ningún beneficio cardiovascular y pueden aumentar la incidencia de efectos adversos en los pacientes con enfermedad renal crónica, así como en los que han recibido un trasplante renal (hemoglobina > 12,5 g/dl).

En el postrasplante inmediato, si el enfermo tiene déficit de hierro se recomienda administrar suplementos intravenosos de 1.000 mg en 6 horas de infusión. En caso de anemia tardía con déficit de hierro, debe comenzarse administrando suplementos orales a dosis de 100-200 mg de hierro elemento por día. Si no se corrigiese o si se presentan síntomas gastrointestinales graves, puede administrarse hierro intravenoso, 250 mg de hierro elemento 2 veces a la semana hasta alcanzar una dosis total de 1.500 mg. Entre los preparados de hierro para administración intravenosa, el hierro-sucrosa parece ser el que presenta una menor incidencia de efectos adversos.

Existe en la actualidad controversia acerca de si los enfermos trasplantados deben recibir o no tratamiento con eritropoyetina en el postrasplante inmediato. Parece que la eficacia de la eritropoyetina en la anemia tardía es más evidente y semejante a la observada en los enfermos en diálisis o con enfermedad renal crónica no trasplantados. Por la más larga semivida de eliminación y la menor frecuencia de administración, la darbepoetina  $\alpha$  sería preferible a las epoetinas  $\alpha$  y  $\beta$ . La dosis de comienzo sería de 0,45  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ , por vía subcutánea, durante aproximadamente 4 semanas para obtener respuesta. No obstante, se han utilizado dosis menores con buenos resultados. En la actualidad ha comenzado a utilizarse la metoxipolietilenglicol epoetina  $\beta$ , que es un activador continuo del receptor de la eritropoyetina; la dosis inicial es de 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , administrada por vía intravenosa o subcutánea, cada 2 semanas en dosis única, que puede reducirse a una vez al mes según respuesta. La administración concomitante de ECA/ARA II puede retrasar la respuesta a la terapia con eritropoyetina. No hay evidencia en que el tratamiento con eritropoyetina acelere la progresión de la insu-

ficiencia renal, pero puede aumentar la incidencia y gravedad de la hipertensión arterial.

## 7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ansell D, Udayarej UP, Steenkamp R, Dudley CRK. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from the UK renal registry. *Am J Transplant* 2007;7:1167-76.
- Borrows R, Loucaidou M, Chusney G, Borrows S, Tromp JV, Cairns T, et al. Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1728-34.
- Chabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L. Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1168-74.
- 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.
- KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47: S1-145.
- 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.
- 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;87:1340-6.
- Zheng S, Coyne DW, Joist H, Schuessler R, Godboldo-Brooks A, Ercole P, et al. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Transplant Int* 2008;22:434-40.