

# Impacto de darbepoetina alfa en el manejo de la anemia precoz postrasplante renal: estudio retrospectivo exploratorio

Carlos Jiménez<sup>1</sup>, Esther González<sup>2</sup>, María Marqués<sup>3</sup>, Cristina Galeano<sup>4</sup>, Amado Andrés<sup>2</sup>, Natividad Calvo<sup>2</sup>, Julio Pascual<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal/Hospital del Mar. Madrid/Barcelona

Nefrología 2013;33(1):107-15

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11473

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** Se ha evaluado el uso de darbepoetina alfa en la primera semana postrasplante renal (TR). **Métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, realizado en cuatro hospitales, que incluyó todos los pacientes adultos que fueron sometidos a TR durante un período de 9 meses con los datos de hemoglobina (Hb) durante los primeros 6 meses postrasplante (n = 129). Darbepoetina alfa fue administrada de acuerdo con la práctica clínica. **Resultados:** Se administró darbepoetina alfa en la primera semana a 60 individuos (46,5 %), los cuales presentaban una Hb media ( $\pm$  desviación estándar) basal de  $12,7 \pm 1,6$  g/dl. La incidencia de anemia (Hb < 11 g/dl) durante el primer mes fue superior en los pacientes que no recibieron darbepoetina alfa (40,6 % vs. 25,0 % en los pacientes tratados, p = 0,045). No se observaron diferencias en la incidencia de la anemia entre los meses +2 a +6. Hubo una tendencia hacia la disminución de transfusiones en los pacientes que recibieron darbepoetina alfa (13,3 % vs. 20,3 %, p = 0,295). El tiempo de recuperación renal fue similar, pero, en el subgrupo que recibió injertos procedentes de donantes en asistolia, hubo una tendencia hacia una recuperación más rápida con darbepoetina alfa ( $15,1 \pm 7,7$  vs.  $20,1 \pm 8,8$  días, p = 0,157). El aclaramiento de creatinina a los 3 y 6 meses fue similar. Catorce pacientes (10,9 %) sufrieron un evento cardiovascular, sin relación con darbepoetina alfa (p = 0,772). **Conclusiones:** La administración de la darbepoetina alfa en la primera semana tras el trasplante renal reduce la incidencia de anemia durante el primer mes, sin aumentar los eventos cardiovasculares.

**Palabras clave:** Darbepoetina alfa. Anemia. Trasplante renal. Función renal.

**Correspondencia:** Carlos Jiménez

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario La Paz.

P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

cjimenezm.hulp@salud.madrid.org

*The impact of darbepoietin alfa in early post-transplant anaemia management: retrospective exploratory study*

## ABSTRACT

**Background and objectives:** The use of darbepoietin alfa in the first week of post-renal transplant (RT). **Methods:** Retrospective observational study carried out in four hospitals, which included all adult patients that underwent RT for 9 months with haemoglobin data during the first 6 months of post-transplant (n = 129). Darbepoietin alfa was administered in accordance with the clinical practice. **Results:** darbepoietin alfa was administered in the first week to 60 individuals (46.5%), who had a mean baseline Hb ( $\pm$  standard deviation) of  $12.7\text{g/dl} \pm 1.6\text{g/dl}$ . Anaemia incidence (Hb < 11g/dl) during the first month was higher in patients who did not receive darbepoietin alfa (40.6% vs. 25.0% in patients treated with darbepoietin alfa, P=.045). No anaemia incidence differences were observed during months +2 to +6. There was a tendency towards transfusion decrease in patients who received darbepoietin alfa (13.3% vs. 20.3%, P=.295). Renal recovery time was similar but in the subgroup which received grafts from donors with asystole there was a tendency towards a faster recovery with darbepoietin alfa ( $15.1 \pm 7.7$  vs.  $20.1 \pm 8.8$  days, P=.157). The creatinine clearance rate at 3 and 6 months was similar. Fourteen patients (10.9%) suffered from cardiovascular events with no relation to darbepoietin alfa (P=.772). **Conclusions:** Administering darbepoietin alfa in the first week following renal transplant reduces anaemia incidence during the first month without increase cardiovascular events.

**Keywords:** Darbepoietin alfa. Anemia. Renal transplant. Renal function.

## INTRODUCCIÓN

La anemia postrasplante (APT) es una complicación frecuente en los primeros meses después del trasplante. La Encuesta

Europea sobre el Manejo de la Anemia tras el Trasplante (TRESAM) encontró una prevalencia de anemia del 38,6 % en los primeros 5 años postrasplante<sup>1</sup>, similar a la observada en otros estudios<sup>2</sup>. La etiología de la APT no está bien definida. Los principales factores descritos en la literatura son un bajo nivel de eritropoyetina en suero, la insuficiencia renal y el déficit de hierro<sup>3</sup>. El injerto no comienza a sintetizar eritropoyetina hasta que se logra una función renal adecuada<sup>4,6</sup>. Este retraso puede causar anemia y requerir transfusión de hemafes. Además, el déficit de eritropoyetina se asocia con un retraso en la recuperación celular tras una necrosis tubular aguda<sup>7,8</sup>.

Las consecuencias a largo plazo de la APT y de la función retardada del injerto sobre la evolución del injerto cobran cada vez mayor importancia en los receptores de trasplante renal. La anemia se ha asociado con hipertrofia ventricular izquierda en pacientes en diálisis<sup>9</sup>, y constituye un predictor independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes con trasplante renal<sup>10</sup>. Los pacientes incluidos en la lista de espera son cada vez mayores y presentan peor perfil de riesgo cardiovascular, por lo que tienen peor tolerancia a los niveles bajos de hemoglobina (Hb). Además, el uso más frecuente de injertos renales de donantes con criterios expandidos aumenta la probabilidad de función retardada del injerto y de una recuperación más lenta de la función renal. Un reciente metaanálisis ha demostrado que la función retardada del injerto se asocia con una peor supervivencia del injerto a los 3 años<sup>11</sup>.

En la actualidad, no existen pautas establecidas sobre el manejo de la APT. La cuestión de si los pacientes deben recibir los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en el período postrasplante inmediato sigue sin resolverse. La administración de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en receptores renales durante las primeras semanas ha demostrado beneficios en la corrección del hematocrito en el posoperatorio inmediato, a pesar de la relativa resistencia a AEE<sup>12</sup>. También existe controversia acerca de la necesidad de suplementación con hierro como tratamiento concomitante a los AEE. Los pacientes con trasplante reciente presentan niveles elevados de ferritina y/o elevación del índice de saturación de la transferrina (IST). Algunos médicos interpretan estos hallazgos como reactivos de fase aguda debido a la inflamación posquirúrgica, lo que implicaría la no necesidad de administrar hierro. Por otro lado, el amplio uso de los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARA II) en el trasplante renal puede inducir resistencia a AEE, ya que ambos tratamientos inhiben la eritropoyesis.

Pocos estudios han evaluado la eficacia de la darbeopetina alfa en el tratamiento de la anemia en receptores de trasplante renal<sup>13-16</sup>, y solo uno de ellos en el período postrasplante inmediato<sup>16</sup>. El objetivo principal del presente estudio observacional, retrospectivo fue describir la recuperación de la anemia postrasplante en función del uso de darbeopetina alfa en la primera semana.

## MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo, en cuatro hospitales españoles.

## Pacientes

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes que se sometieron a un trasplante renal entre abril y diciembre de 2004, y se incluyeron todos los individuos mayores de 18 años que disponían de datos sobre los niveles de Hb durante los primeros 6 meses postrasplante. Los pacientes fueron excluidos si habían presentado déficit de hierro (definido como ferritina sérica < 100 µg/l e IST < 20 %) durante el período de observación (primeros 6 meses postrasplante). Darbeopetina alfa fue administrada en cada centro de acuerdo con la práctica clínica. Los pacientes fueron divididos retrospectivamente en dos grupos según el uso de darbeopetina alfa en la primera semana postrasplante.

## Variables

Se recogieron las siguientes variables: variables sociodemográficas, variables del trasplante, datos postrasplante (función retardada del injerto, definida como necesidad de diálisis durante la primera semana postrasplante, pérdida de injerto, episodios de rechazo, tratamientos administrados, incluyendo: darbeopetina alfa, IECA, ARA II, diuréticos, hierro, agentes inmunosupresores) y parámetros de laboratorio (de acuerdo con los procedimientos habituales en el centro, determinados aproximadamente al inicio del estudio [momento del trasplante], y a las 1, 2, 3 y 4 semanas, 2, 3 y 6 meses).

## Criterios de valoración

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de pacientes con Hb < 11 g/dl durante el primer mes (al menos 2 valores por debajo de 11 g/dl en las semanas 3 o 4). Los criterios de valoración secundarios fueron: porcentaje de pacientes con Hb < 11 g/dl (al menos un valor por debajo de 11 g/dl) en el período de +2 a 6 meses postrasplante, número de transfusiones en los primeros 6 meses tras el trasplante, tiempo hasta recuperación de la función renal (definida como una disminución de la creatinina sérica de al menos 0,1 mg/dl en comparación con la primera medida postrasplante y ningún incremento posterior y en ausencia de diálisis); tasa de filtración glomerular (TFG) a los 3 y 6 meses después del trasplante (calculada mediante la ecuación Cockcroft-Gault<sup>17</sup>); porcentaje de pacientes con eventos cardiovasculares.

## Análisis estadístico

Se calcularon estadísticos de resumen para las variables continuas y categóricas. Los análisis se basaron únicamente en

los datos observados. Las diferencias entre subgrupos en variables cualitativas se evaluaron mediante pruebas de  $\chi^2$  o con respecto a los valores basales se evaluaron mediante pruebas *t* de Student o *t* de Student para datos pareados, respectivamente. Todas las pruebas fueron bilaterales con un nivel de significación del 5 %. Todos los cálculos se realizaron con SPSS®13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.).

### Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por todos los Comités de Ética de los centros donde se requirió, de acuerdo con la legislación sobre estudios observacionales retrospectivos. Toda la información que podía identificar a los pacientes fue disociada para mantener la confidencialidad.

## RESULTADOS

### Características de la población de estudio y tratamientos administrados

De los 162 pacientes adultos trasplantados en los centros participantes entre abril y diciembre de 2004, 129 cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en el estudio (33 casos fueron excluidos, 2 por falta de seguimiento de Hb y 31 por niveles bajos de ferritina o TSAT [tasa o porcentaje de saturación de la transferrina]). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes incluidos y excluidos (datos no mostrados). Se administró darbepoetina alfa (por vía subcutánea) a 60 individuos (46,5 %) durante la primera semana postrasplante. De ellos, 19 pacientes solo recibieron el fármaco durante la primera semana, 15 durante un mes, 7 durante 3 meses y 19 durante todo el período de 6 meses del estudio. Treinta y tres pacientes no tratados durante la primera semana recibieron darbepoetina alfa en algún momento entre la semana 2 y los 6 meses (de los cuales 12 la iniciaron entre los meses 1-2 y continuaron tratados hasta el mes 6). La figura 1 muestra la distribución de la población de estudio según la administración de darbepoetina alfa.

La dosis media ( $\pm$  desviación estándar) en la primera semana fue de  $56,0 \pm 21,3$   $\mu$ g (rango: 20 a 120), con todos los pacientes tratados una vez por semana. A los 6 meses, el 34,6 % de los pacientes tratados con darbepoetina alfa ( $n = 27$ ) había cambiado a una administración quincenal, y el 7,7 % a una administración mensual.

La tabla 1 resume las características de los pacientes y los parámetros de laboratorio en el momento basal según el uso de darbepoetina alfa en la primera semana. No se observaron diferencias significativas para ninguna variable, ni siquiera la Hb pretrasplante ( $13,1 \pm 1,8$  vs.  $12,7 \pm 1,6$  g/dl para pacientes no tratados y tratados, respectivamente,  $p = 0,187$ ).

Un pequeño porcentaje de pacientes fueron tratados con IECA a lo largo del estudio (9,3 % al inicio del estudio,

7,0 % a las 2 semanas, 7,0 % al mes, 11,6 % a los 3 meses y 14,0 % a los 6 meses), siendo el más utilizado enalapril. El uso de ARA II fue del 7,8 % al inicio del estudio, 2,3 % a las 2 semanas, 6,2 % al mes, 16,3 % a los 3 meses y 20,9 % a los 6 meses. Pocos pacientes recibieron diuréticos (10,1 % al inicio del estudio, 17,8 % a las 2 semanas, 13,2 % al mes, 12,4 % a los 3 meses y 14,7 % a los 6 meses).

Al inicio del estudio se administraron suplementos de hierro al 18,6 % de pacientes, pero solo un paciente continuó en tratamiento hasta la semana 3. A los 2 meses, tres pacientes iniciaron de nuevo suplementación con hierro, y a los 6 meses solo dos pacientes recibían hierro.

En cuanto a tratamiento inmunosupresor, se administraron tratamientos de inducción con anticuerpos en el 49,6 % de los casos (OKT3 [ $n = 5$ ], timoglobulina [ $n = 1$ ] o anticuerpos anti-CD25 [ $n = 58$ ]). Durante el estudio, todos los pacientes fueron tratados con un triple régimen que incluía un inhibidor de la calcineurina (81,6 % tacrolimus y 18,4 % ciclosporina), un antimetabolito (99,1 % micofenolato mofetilo y 0,9 % ácido micofenólico con recubrimiento entérico) y corticoides.

### Incidencia de anemia y requerimientos transfusionales

En el conjunto de la muestra, el 12,7 % de los pacientes tenían anemia (Hb < 11 g/dl) al inicio del estudio, y este porcentaje aumentó a un 74,8 % al cabo de una semana tras el trasplante. La prevalencia de anemia a los 6 meses fue del 14,5 %.

El porcentaje de pacientes con anemia (Hb < 11 g/dl) durante el primer mes fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes que no recibieron darbepoetina alfa (40,6 % frente a 25,0 % en los pacientes tratados,  $p = 0,045$ , figura 2). No se observaron diferencias en el período de +2 a +6 meses postrasplante (datos no mostrados). La figura 3 muestra la evolución de los niveles medios de Hb según el uso de darbepoetina alfa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la semana 4 (nivel medio de 12,0 g/dl en los pacientes tratados en comparación con 11,2 g/dl en los no tratados,  $p = 0,016$ ) y a los 2 meses (12,7 g/dl en los pacientes tratados en comparación con 11,9 g/dl en los no tratados,  $p = 0,016$ ), reflejando una recuperación más rápida de la anemia en los pacientes tratados con darbepoetina alfa durante la primera semana postrasplante.

El subgrupo tratado con darbepoetina alfa requirió menor número de transfusiones en los 6 meses después del trasplante (13,3 % de pacientes con al menos una transfusión, número medio de transfusiones de  $0,77 \pm 1,11$ ) en comparación con

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes según el uso de darbeopetina alfa en la primera semana postrasplante renal

	Sin darbeopetina alfa (n = 69)	Con darbeopetina alfa (n = 60)	p
Edad, años - media (DE)	54,3 (13,9)	51,4 (13,7)	ns
Sexo (n, % varones)	43 (62,3 %)	37 (61,7 %)	ns
Peso, kg - media (DE)	71,7 (12,7)	67,9 (13,3)	ns
<b>Edad del donante, años - media (DE)</b>			
< 40 años	27,8 (10,0)	27,5 (9,6)	ns
40-59 años	46,9 (5,8)	48,6 (5,0)	ns
> 59 años	69,3 (5,6)	68,7 (5,9)	ns
<b>Tipo de donante (n, %)</b>			
Asistolia	16 (23,2 %)	11 (18,6 %)	
Muerte cerebral	39 (56,5 %)	39 (66,1 %)	
Edad avanzada y muerte cerebral	8 (11,6 %)	6 (10,2 %)	ns
Otros	6 (8,7 %)	3 (5,1 %)	
<b>Etiología de la enfermedad renal crónica (n, %)</b>			
Nefropatía diabética	5 (7,2 %)	3 (5,1 %)	
Nefropatía vascular	8 (11,6 %)	3 (5,1 %)	
Glomerulonefritis	14 (20,3 %)	17 (28,8 %)	
Pielonefritis crónica	14 (20,3 %)	6 (10,2 %)	
Enfermedad renal poliquística	9 (13,0 %)	12 (20,3 %)	ns
Enfermedad sistémica	6 (8,7 %)	2 (3,4 %)	
Hereditaria	--	4 (6,8 %)	
Indeterminada	12 (17,5 %)	12 (20,3 %)	
Nefropatía diabética + pielonefritis crónica	1 (1,4 %)	--	
<b>Número de trasplantes previos (n, %)</b>			
0	64 (92,8 %)	55 (91,7 %)	
1	4 (5,8 %)	5 (8,3 %)	ns
2	--	--	
3	1 (1,4 %)	--	
Uso de IECA (n, % sí)	7 (10,1 %)	5 (8,3 %)	ns
Uso de ARA II (n, % sí)	6 (8,7 %)	4 (6,7 %)	ns
Presión arterial sistólica, mmHg - media (DE)	139,0 (22,3)	137,5 (26,8)	ns
Presión arterial diastólica, mmHg - media (DE)	80,2 (11,8)	78,2 (13,6)	ns
Hemoglobina, g/dl - media (DE)	13,1 (1,8)	12,7 (1,6)	ns
Volumen corpuscular medio, fL - media (DE)	93,9 (5,5)	93,9 (5,4)	ns
Ferritina, ng/ml - media (DE)	468,5 (330,4)	502,6 (412,3)	ns
Índice de saturación de transferrina, % - media (DE)	40,3 (21,9)	46,7 (19,2)	ns
Hormona paratiroidea, pg/ml - media (DE)	190,4 (277,2)	219,6 (230,6)	ns
Creatinina sérica, mg/dl - media (DE)	8,2 (2,8)	8,1 (2,7)	ns
Urea en suero, mg/dl - media (DE)	116,8 (38,6)	105,8 (38,3)	ns
Volumen de orina de 24 h, ml - media (DE)	483,3 (459,3)	566,7 (497,1)	ns

ARA II: bloqueadores del receptor de la angiotensina II; DE: desviación estándar; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; ns: no significativa.

los pacientes no tratados (20,3 % con al menos una transfusión, número medio de transfusiones de  $0,85 \pm 1,28$ ), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,295$ , figura 4).

### Función renal

En el total de la muestra, el 43,4 % de los pacientes presentaron función retardada del injerto. El tiempo medio hasta la

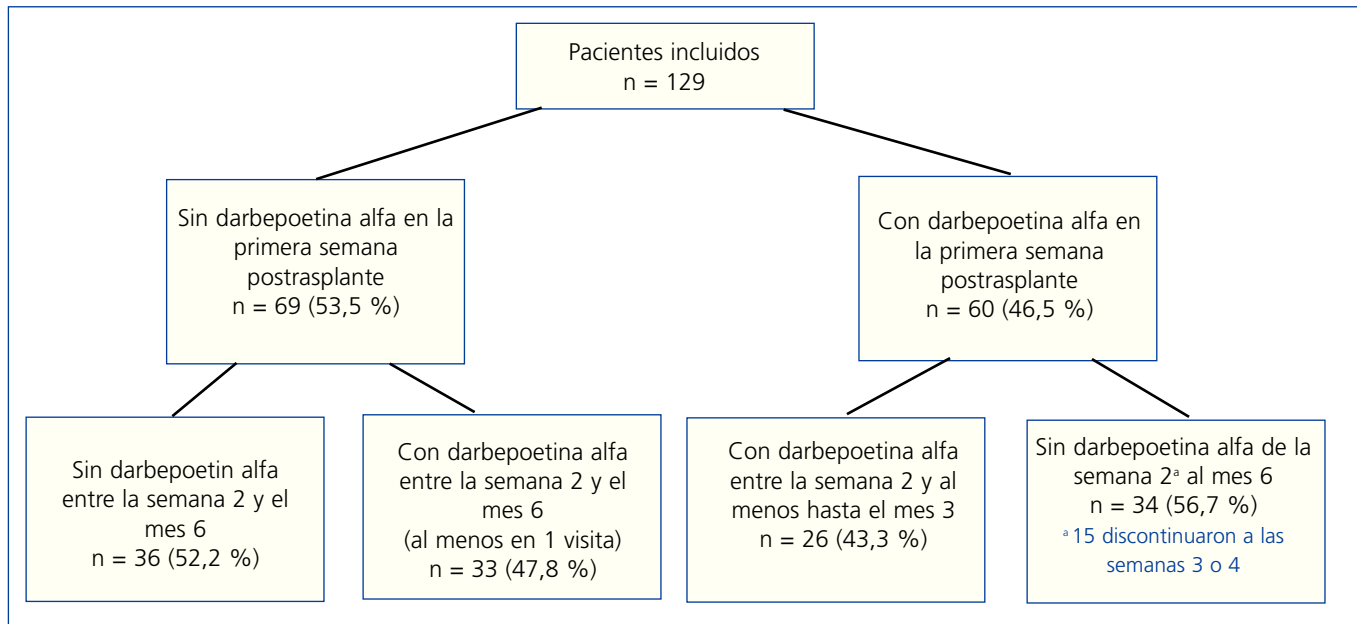


Figura 1. Administración de darbepoetina alfa en la población de estudio durante los primeros seis meses postrasplante.

recuperación de la función renal fue de  $12,1 \pm 7,4$  días (mediana: 8 días, rango: 3 a 34 días). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con o sin darbepoetina alfa: el 45 % de los pacientes tratados presentaron función retardada del injerto frente al 42 % de los no tratados ( $p = 0,734$ ).

En el subgrupo que recibió injertos de donantes en asistolia ( $n = 24$ , no hubo casos de donantes marginales) hubo una ten-

dencia hacia un menor tiempo de recuperación de la función renal en los pacientes tratados con darbepoetina alfa en la primera semana ( $15,1 \pm 7,7$  días frente a  $20,1 \pm 8,8$  días para los pacientes no tratados,  $p = 0,157$ ), tanto en pacientes con anemia ( $17,3 \pm 4,0$  días frente a  $20,2 \pm 9,3$  días,  $p = 0,623$ ) como en pacientes no anémicos ( $14,1 \pm 8,9$  días frente a  $19,5 \pm 7,8$  días,  $p = 0,471$ ). No se observaron diferencias en función del uso de darbepoetina alfa en los pacientes que recibieron injertos de donantes con muerte cerebral ( $n = 66$ ) (datos no mostrados).

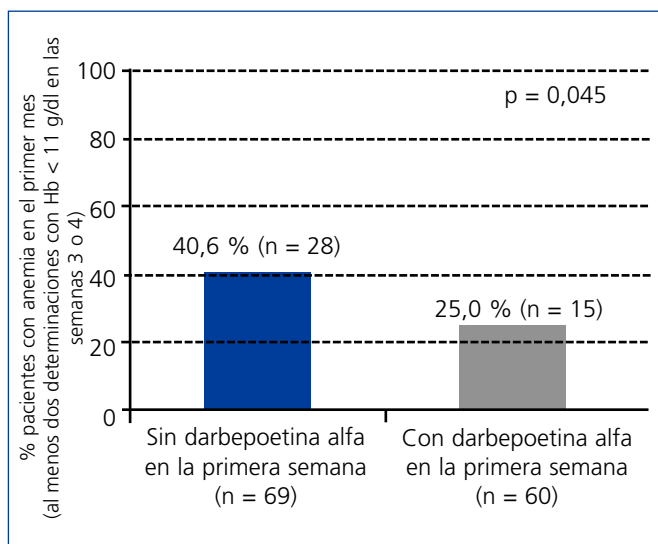


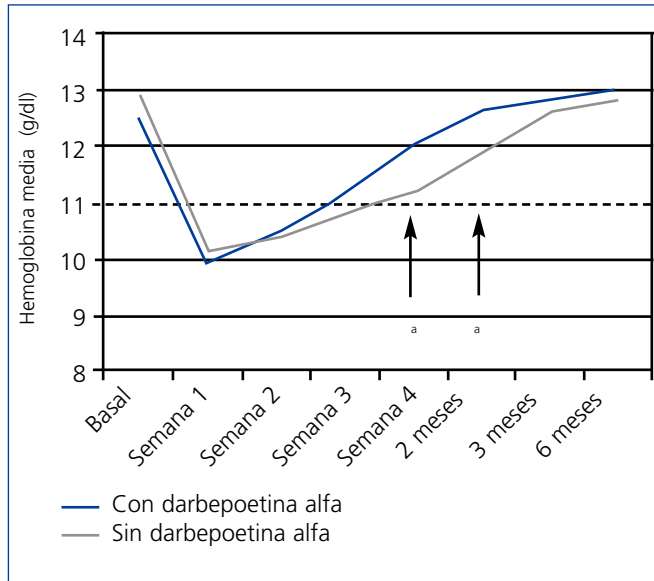
Figura 2. Porcentaje de pacientes con anemia en el mes 1 según el uso de darbepoetina alfa en la primera semana. Hubo una disminución en el riesgo de anemia en el mes 1 en el subgrupo tratado con darbepoetina alfa (25,0 %) en comparación con pacientes no tratados (40,6 %) ( $p = 0,045$ ).

Independientemente del uso de darbepoetina alfa, se observó una tendencia hacia una recuperación más rápida de la función renal en los pacientes no anémicos en el mes 1, tanto en el subgrupo con donantes en asistolia como en el de donantes con muerte cerebral:  $15,3 \pm 8,5$  días en los pacientes no anémicos frente a  $19,6 \pm 8,5$  días en los pacientes anémicos ( $p = 0,246$ ), y  $9,2 \pm 4,0$  días frente a  $12,5 \pm 7,9$  días en los pacientes anémicos ( $p = 0,080$ ), respectivamente.

La TFG a los 3 y 6 meses después del trasplante fue similar en pacientes con o sin darbepoetina alfa en la primera semana:  $52,0 \pm 24,3$  y  $51,9 \pm 18,7$  ml/min, respectivamente, a los 3 meses, y  $52,0 \pm 22,9$  y  $51,9 \pm 17,5$  ml/min a los 6 meses.

### Supervivencia del paciente y del injerto y episodios de rechazo agudo

Solo hubo una muerte (0,8 %) a los 6 meses (en un paciente sin darbepoetina alfa), debido a sepsis tras un episodio de rechazo agudo. Hubo 8 pérdidas de injerto precoces debidas a complicaciones quirúrgicas (3 en el subgrupo que recibió dar-



**Figura 3.** Evolución de los niveles medios de hemoglobina entre el momento basal y los seis meses según el uso de darbepoetina alfa en la primera semana.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la semana 4 (12,0 g/dl en los pacientes tratados frente a 11,2 g/dl en los no tratados,  $p = 0,016$ ) y a los 2 meses (12,7 g/dl frente a 11,9 g/dl,  $p = 0,016$ ), lo que refleja una recuperación más rápida de la anemia en los pacientes tratados con darbepoetina alfa durante la primera semana postrasplante. <sup>a</sup>  $p < 0,05$ .

beopetina alfa y 5 en pacientes no tratados). Otros 3 pacientes perdieron el injerto posteriormente: uno en la semana 4, debido a necrosis cortical (en un paciente con darbepoetina alfa), uno en el mes 2 debido a infección de la herida quirúrgica y fístula urinaria (en un paciente sin darbepoetina alfa) y uno en el mes 3, sin causa especificada (en un paciente con darbepoetina alfa). Hubo 42 episodios de rechazo agudo en 36 pacientes (27,9 %), de los cuales 23 habían recibido darbepoetina alfa en la primera semana postrasplante. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de rechazo agudo entre los pacientes con o sin darbepoetina alfa (21,7 % frente a 33,3 %, respectivamente,  $p = 0,141$ ).

### Eventos cardiovasculares

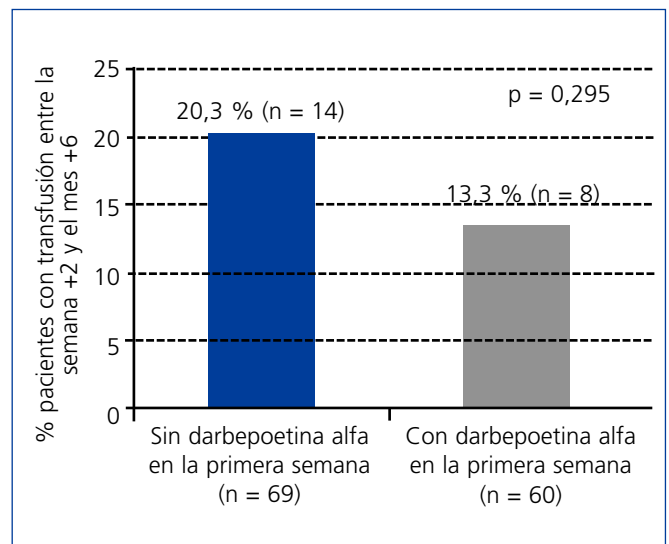
Catorce pacientes (10,9 %) sufrieron un evento cardiovascular durante los primeros 6 meses postrasplante (9 arritmias [4 en pacientes con darbepoetina alfa y 5 en pacientes no tratados], 2 accidentes cerebrovasculares [uno en la semana 1 en un paciente sin darbepoetina alfa y uno en el mes 2 en un paciente con darbepoetina alfa], un infarto de miocardio, al inicio del estudio, en un paciente sin darbepoetina alfa, un accidente isquémico transitorio en los 6 meses, en un paciente sin darbepoetina alfa, y una angina de pecho con arritmia [en la semana 1, en un paciente con darbepoetina alfa]). No se observó relación entre los eventos cardiovasculares y la admi-

nistración de darbepoetina alfa (8 eventos en los pacientes sin darbepoetina alfa y 6 eventos en los pacientes con darbepoetina alfa,  $p = 0,772$ ).

### DISCUSIÓN

En el presente estudio observacional se administró darbepoetina alfa a casi la mitad de los pacientes (46,5 %) en la primera semana postrasplante, lo cual se asoció a una menor incidencia de anemia al final del primer mes. El uso de AEE durante las primeras semanas después del trasplante varía ampliamente entre los centros. Los datos del estudio TRESAM revelan que, del 8,5 % de los pacientes que presentaron anemia severa, únicamente fueron tratados con eritropoyetina el 17,8 %<sup>1</sup>. Curiosamente, el uso de darbepoetina alfa en nuestro estudio no se relacionó con la presencia de anemia pretrasplante. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las otras variables recogidas (incluyendo las características del donante y parámetros relacionados con el hierro) entre los pacientes tratados y no tratados con darbepoetina alfa, y por lo tanto es difícil determinar cuáles fueron los criterios de prescripción. A pesar de esta limitación, nuestros datos demuestran que el uso de darbepoetina alfa en el postrasplante inmediato reduce a la mitad el riesgo de anemia en el primer mes, sin efectos adversos clínicamente relevantes.

En un ensayo clínico aleatorizado previo con rHuEPO<sup>18</sup>, en el que 40 pacientes con trasplante renal fueron aleatorizados



**Figura 4.** Porcentaje de pacientes con transfusión entre la semana +2 y el mes +6 según el uso de darbepoetina alfa en la primera semana.

Hubo una menor necesidad de transfusiones entre la semana +2 y el mes +6 en el subgrupo tratado con darbepoetina alfa (13,3 %) en comparación con pacientes no tratados (20,3 %), pero la diferencia no alcanzó significación estadística.

a recibir o no 100 UI/kg de rHuEPO tres veces por semana si su nivel de Hb disminuía por debajo de 12,5 g/dl, el tiempo para alcanzar un nivel > 12,5 g/dl fue más corto en el grupo de rHuEPO, pero no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que alcanzaron un nivel > 12,5 g/dl. Los autores concluyeron que el uso de rHuEPO, a dosis equivalentes a las utilizadas en nuestro estudio con darbeopetina alfa, presenta beneficios limitados en la corrección de la anemia. La principal diferencia entre ambos estudios es el nivel de Hb al inicio, mucho más elevado en nuestro estudio. Los niveles basales de ferritina y creatinina sérica también fueron considerablemente más altos en nuestra cohorte, lo que indica peor estado inicial del injerto. Otro estudio<sup>16</sup> tampoco pudo demostrar un beneficio significativo de la administración de darbeopetina alfa en los primeros meses. Es posible que los beneficios de los AEE en el período postrasplante inmediato dependan de la situación inicial del receptor. Nampoory et al.<sup>19</sup> analizaron los niveles de eritropoyetina endógena (EPO) en receptores renales estables no anémicos y anémicos, y observaron que los primeros presentaban niveles séricos de EPO normales o anormalmente elevados («resistencia a EPO»), mientras que casi todos los pacientes con anemia tenían déficit de EPO y respondían rápidamente a dosis bajas de rHuEPO.

La prevalencia de anemia en nuestra cohorte fue muy elevada. Es remarcable que, a la semana postrasplante, los niveles de Hb habían descendido por debajo de 11 g/dl en la gran mayoría de los pacientes (74,8 %). Esta cifra es mayor que la encontrada en un estudio observacional similar al presente llevado a cabo en Francia (prevalencia acumulada de anemia del 66 %)<sup>20</sup>. Los elevados niveles basales de creatinina y el uso de micofenolato mofetilo en casi todos los pacientes podrían ayudar a explicar la elevada tasa de anemia<sup>21</sup>.

En el subgrupo con darbeopetina alfa, al final del primer mes el 25 % de los pacientes se mantuvo anémico, lo que sugiere la presencia de no respondedores en esta población. Este hallazgo podría estar relacionado con el estado de inflamación aguda de los pacientes<sup>22</sup>, como se refleja en los niveles de ferritina elevados. Un estudio reciente que comparó la expresión génica en receptores renales tratados con AEE en comparación con controles no anémicos demostró que, en pacientes anémicos, existe sobreexpresión de moléculas relacionadas con la respuesta inmune, lo que sugiere que la cascada de inflamación está involucrada en el desarrollo de anemia tras el trasplante renal<sup>23</sup>. Otras explicaciones podrían ser el uso de IECA o ARA II en aproximadamente el 15 % de los pacientes<sup>24</sup>. La prevalencia de anemia al mes en el subgrupo sin tratamiento (40,6 %) es similar a la reportada en el estudio TRESAM (38,6 %), aunque a los 6 meses disminuyó considerablemente (14,5 % de toda la muestra).

Se observó una tendencia hacia un menor requerimiento de transfusiones con darbeopetina alfa, pero nuestros datos no alcanzaron significación estadística, quizá debido al bajo nú-

mero de pacientes con anemia severa (dependiente de transfusión) al inicio del tratamiento. Las dosis administradas (56 µg/semana) fueron superiores a las recomendadas en las guías clínicas para la fase de corrección (31,5 a 42 mg/semana para un paciente de 70 kg de peso)<sup>25</sup>, pero comparables a las reportadas en estudios observacionales similares<sup>20</sup>.

En cuanto a la relación entre el uso de darbeopetina alfa y la recuperación de la función renal, no se observó una influencia significativa en el conjunto de la muestra. Sin embargo, cuando se consideraron únicamente los pacientes que recibieron riñones de donantes con corazón parado, se observó una tendencia hacia un menor tiempo de recuperación de la función renal en los pacientes tratados con darbeopetina alfa, tanto en pacientes anémicos como en los no anémicos. A pesar del pequeño tamaño de este subgrupo, nuestros hallazgos estarían en línea con los estudios que demuestran un efecto independiente de los AEE en una recuperación más rápida de la necrosis tubular aguda<sup>7,8</sup>. Los datos de estudios animales *in vitro* sugieren que la administración de eritropoyetina antes o durante el daño isquémico en células epiteliales tubulares renales protege contra la muerte celular a través de la vía de señalización JAK2/Y343/STAT5<sup>26</sup>.

Nuestros resultados también sugieren que la presencia de anemia al mes se asocia a la presencia de función retardada del injerto. Esta relación había sido reportada anteriormente<sup>27</sup>, y se explicaría por el efecto causal de la insuficiencia renal sobre la anemia<sup>12</sup>.

El uso de darbeopetina alfa en nuestra cohorte no implicó un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares, y la función renal a los 3 y 6 meses fue similar a la de pacientes no tratados. La supervivencia del paciente y del injerto fue buena. En el estudio TREAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) se observó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes en prediálisis con diabetes tratados con AEE para alcanzar un objetivo de Hb de 13 g/dl<sup>28</sup>. Para evitar el sobretratamiento y la presencia de efectos adversos innecesarios en los pacientes tratados con AEE dentro de los primeros meses postrasplante, es necesario llevar a cabo un estrecho seguimiento de estos, con frecuentes evaluaciones clínicas y bioquímicas, para interrumpir el tratamiento lo antes posible.

Las principales limitaciones del trabajo están marcadas por ser un estudio observacional retrospectivo, el carácter multicéntrico que acentúa la probable heterogeneidad en la práctica clínica, la falta de información sobre los motivos de administración de darbeopetina alfa y las dosis utilizadas, y el tamaño limitado de la muestra. Por lo tanto, el estudio es de carácter exploratorio y sus resultados deben ser interpretados con cautela.

En conclusión, la administración de dosis medias de darbeopetina alfa en el período postrasplante inmediato con-

tribuye a la normalización del nivel de Hb hacia finales del primer mes en receptores de trasplante renal, y podría estar relacionada con una recuperación más rápida de la función renal en pacientes con riesgo de función retardada del injerto, sin efectos adversos clínicamente relevantes. En vista de la mayor mortalidad y morbilidad que diversos estudios han observado en receptores renales con anemia<sup>29-32</sup>, se puede considerar el uso de AEE en las primeras semanas después del trasplante. Se necesitan más estudios para investigar los factores predictivos de respuesta con el fin de mejorar la relación coste-efectividad de la terapia con AEE, tal vez en función de los niveles endógenos de EPO o de otros parámetros de la función renal.

### Autoría y conflictos de interés

CJ, MM, AA y JP diseñaron el estudio y coordinaron el grupo; CJ participó en el análisis de datos y escribió el manuscrito; los otros autores contribuyeron a la recopilación de datos clínicos y revisaron el manuscrito. Este estudio fue financiado por Amgen SA. Amgen SA también proporcionó soporte financiero para la redacción científica. Los autores declaran no tener otros conflictos de interés relacionados con los contenidos de este artículo.

### Agradecimientos

Este estudio fue financiado en parte por una beca de Amgen, SA. Neus Valveny, de Trial Form Support, proporcionó asistencia en la redacción científica del manuscrito.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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(5):429-35.
3. Lorenz M, Winkelmayer WC, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Anaemia after renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 2005;35 Suppl 3:89-94.
4. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 1987;32(4):526-36.
5. Brown JH, Lappin TR, Elder GE, Taylor TN, Bridges JM, McGeown MG. The initiation of erythropoiesis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(12):1076-9.
6. 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.
7. Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobe G, Johnson DW. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):348-55.
8. Bagnis C, Beaufile H, Jacquiaud C, Adabra Y, Jouanneau C, Le Nahour G, et al. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(5):932-8.
9. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl* 2002;(80):35-8.
10. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82(5):603-11.
11. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr., Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):1039-47.
12. Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, Mikhail A, Covic A, Goldsmith D. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48(4):519-36.
13. Ribes D, Kamar N, Guitard J, Esposito L, Rostaing L. Darbeopetin-alfa in renal-transplant patients: an observational monocentric study. *Clin Nephrol* 2008;69(2):102-6.
14. McDevitt LM, Smith LD, Somerville KT, Corbett JL, Shihab FS. A retrospective assessment of pre-treatment variables on the response to darbeopetin alfa after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(8):1948-56.
15. El Haggan W, Vallet L, Hurault de Ligny B, Pujo M, Corne B, Lobbedez T, et al. Darbeopetin alfa in the treatment of anemia in renal transplant patients: a single-center report. *Transplantation* 2004;77(12):1914-5.
16. Mohiuddin MK, El-Asir L, Gupta A, Brown A, Torpey N, Ward M, et al. Perioperative erythropoietin efficacy in renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(1):132-4.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
18. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lameire N. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005;79(3):367-8.
19. Nampoory MR, Johnny KV, al-Hilali N, Seshadri MS, Kanagasabhapathy AS. Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anaemia in post-renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(1):177-81.
20. Choukroun G, Deray G, Glotz D, Lebranchu Y, Dussol B, Bourbigot B, et al. Incidence et prise en charge de l'anémie en transplantation rénale: une étude observationnelle française. *Nephrol Ther* 2008;4(7):575-83.
21. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A, Marsh J, et al. Post-transplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006;81(8):1112-8.
22. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2494-501.
23. Wilflingseder J, Kainz A, Perco P, Korbely R, Mayer B, Oberbauer R. Molecular predictors for anaemia after kidney transplantation.



- Nephrol Dial Transplant 2009;24(3):1015-23.
24. Macdougall IC. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(8):1836-41.
  25. 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 Suppl 1:25-30.
  26. Breggia AC, Wojchowski DM, Himmelfarb J. JAK2/Y343/STAT5 signaling axis is required for erythropoietin-mediated protection against ischemic injury in primary renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(6):F1689-95.
  27. Fernández Fresnedo G, Palomar R, Rodrigo E, Ruiz JC, de Francisco AL, Cotorruelo JG, et al. Prevalence of anemia in renal transplant patients: results from MOST, an observational trial. *Transplant Proc* 2005;37(9):3821-2.
  28. Pfeiffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
  29. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi 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.
  30. Winkelmayr 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.
  31. Chhabra 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(4):1168-74.
  32. Kamar N, Rostaing L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008;85(8):1120-4.