



Artículo de revisión

Anemia en receptores de trasplante renal

Rafael Baizabal-Olarte,* Luis Eduardo Morales-Buenrostro*

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

RESUMEN

La anemia postrasplante renal (APTR) es una entidad altamente prevalente e infratratada. Su etiología es multifactorial y puede aparecer de forma temprana durante los primeros seis meses postrasplante (incluye factores tales como pérdidas sanguíneas relacionadas con la cirugía, retraso en la función del injerto, déficit de hierro, infecciones, rechazo, etc.) o de manera tardía asociada con la pérdida de función renal y otros factores. El reconocimiento de la APTR requiere de un escrutinio regular y completo, así como de una evaluación meticulosa de los múltiples factores que puedan contribuir a ella. Aún no está claro si la APTR afecta de manera adversa al riesgo cardiovascular, a la sobrevida renal o incrementalmente el riesgo de muerte en los receptores de trasplante renal. Los estudios han demostrado que los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son efectivos en incrementar los niveles de hemoglobina incluso durante el periodo postrasplante temprano. Sin embargo, la evidencia aún no es sólida en cuanto a los desenlaces cardiovasculares, renales y de sobrevida del paciente. Lo que sí podemos concluir con la evidencia disponible es que el manejo de la APTR debe ser conservador y que probablemente el empleo de AEE deba limitarse a aquellos pacientes con concentraciones de hemoglobina < 10 g/dL o en quienes presenten síntomas propios de la anemia.

Palabras clave: Trasplante renal, anemia postrasplante renal, patogenia, tratamiento, revisión.

ABSTRACT

Anemia after kidney transplant (AAKT) is a highly prevalent and undertreated condition. Its etiology is multifactorial and may appear early in the first six months after transplantation (includes factors such as blood loss related to surgery, delayed graft function, iron deficiency, infection, rejection, etc.) or associated belatedly with the loss of renal function and other factors. Recognition of AAKT requires regular and comprehensive scrutiny and careful evaluation of the many factors that can contribute to it. It is still unclear whether the AAKT adversely affects cardiovascular risk, the renal survival or increase the risk of death in renal transplant recipients. Several studies have shown that the erythropoiesis stimulating agents (ESAs) are effective in increasing hemoglobin levels even during the early post-transplant period, however, is not yet strong evidence regarding cardiovascular outcomes, renal and patients survival. With the available evidence, we can conclude that the management of AAKT should be conservative and probably the use of ESAs should be limited to patients with hemoglobin levels < 10 g/dL or in people developing symptoms of anemia.

Key words: Kidney transplant, anemia after kidney transplant, pathogeny, treatment, review.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es considerado el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Un injerto renal exitoso corregirá no sólo las funciones excretoras del riñón, sino también las funciones endocrinas (a través de la restauración de la síntesis de eritropoyetina y vitamina D).¹

Recibido: 05-Ago-2012 Aceptado: 12-Ago-2012

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/trasplantes>

Uno pudiera argumentar que los pacientes con TR son similares a los pacientes con ERC de los nativos (no en diálisis) y que la evidencia de la población con ERC podría ser extrapolada a estos receptores de TR. Sin embargo, hay al menos tres importantes razones por las que esta extrapolación no puede ser legítima: la presencia de agentes inmunosupresores y otros medicamentos relacionados con el trasplante, el estado inflamatorio alterado y la historia de terapia de sustitución renal (TSR) prolongada en la mayoría de los receptores de TR. Por lo tanto, parece esencial establecer evidencia directamente de la población con TR en lugar de inferirla de los pacientes con ERC.^{2,3}

Puede decirse que la presencia de anemia en el periodo postrasplante renal ha recibido menos atención que su presencia en los pacientes con ERC o TSR.⁴ Asimismo, es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares en esta última población y puede ser relevante para los receptores de TR porque la mayoría de estos pacientes tienen una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 mL/min/1.73 m²; sin embargo, pocos estudios han demostrado que la anemia esté asociada con mayor mortalidad en los receptores de TR.⁵ Por otro lado, la anemia puede ocasionar otros problemas, tales como cognición alterada, disminución en la calidad de vida y capacidad reducida en el ejercicio físico, etcétera.³⁻⁵

El riesgo de desarrollar anemia aparece en los primeros meses postrasplante y posteriormente a largo plazo, asociado con la pérdida de función renal. Por tanto, en la evaluación de la anemia es importante distinguir entre anemia temprana o tardía, ya que nos permite identificar posibles causas etiológicas. La anemia postrasplante temprana se refiere a aquella que aparece relativamente rápido en el postrasplante (antes de los seis meses) e incluye factores tales como pérdidas sanguíneas relacionadas con la cirugía, retraso en la función del injerto, déficit de hierro, infecciones, rechazo, entre otros. La anemia postrasplante tardía se asocia con deterioro de la función renal y algunos otros factores.³

Consecuentemente, la anemia postrasplante renal (APTR) ha recibido mayor atención e investigación respecto a poder ser un marcador o factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y la sobrevida del injerto.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Estudios recientes han aportado cifras detalladas de la epidemiología de la APTR, pero este cuerpo de literatura es difícil de sintetizar porque la definición de anemia utilizada en estos estudios varía ampliamente.^{2,3,5} La definición «oficial» de anemia fue acuñada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1964, y se refiere a concentraciones de hemoglobina (Hb) en mujeres < 12 g/dL y en los hombres < 13 g/dL. Esta definición fue adoptada por la Sociedad Americana de Trasplantes (AST) en el año 2001.⁶ Otras definiciones empleadas en los estudios se basan en las recomendaciones de las guías K/DOQI para enfermos renales que utilizan el punto de corte de Hb < 11 g/dL.⁷

Tomando en consideración lo anterior, podemos aproximar que la APTR está estimada en aproximadamente 30-40% de los pacientes.^{5,8-24} La evidencia disponible permite concluir que la anemia en la población trasplantada es una condición frecuente, común e infratratada.³ El *Transplant European Survey on Anemia Management* (TRESAM) fue

un estudio transversal que incluyó 4,263 receptores de TR en 72 centros. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el tiempo postrasplante: seis meses, un año, tres años y cinco años. Los autores reportaron una prevalencia de anemia (definida por los criterios de la OMS y AST) del 38.6%, con 8.5% teniendo anemia grave definida como Hb < 11 g/dL en hombres y < 10 g/dL en mujeres. Como en la mayoría de los estudios, el daño crónico del injerto fue el principal factor asociado con APTR.⁸ Como el trabajo anterior, se han publicado múltiples estudios internacionales evaluando la prevalencia de la APTR, de los cuales citaremos algunos de ellos en el cuadro 1.

FISIOPATOLOGÍA

La eritropoyetina y su rol en la APTR

La eritropoyetina (EPO) principalmente es producida por las células intersticiales peritubulares en el riñón, con una pequeña contribución por el hígado (10%).⁴ Con la normalización de la función renal después del trasplante, las funciones excretoras y endocrinas deberán normalizarse, incluyendo la producción de la EPO por el riñón trasplantado.⁵

El curso habitual de la APTR es el desarrollo de anemia tempranamente, por factores independientes a la producción de EPO, seguido por la recuperación y a largo plazo un riesgo aumentado de anemia.²⁵

La APTR puede ocurrir debido a la resistencia a la EPO, la cual es caracterizada por niveles séricos elevados de EPO en relación con el valor de la Hb, o por deficiencia de EPO, la cual es caracterizada por niveles bajos tanto de EPO como de Hb.⁴ Los niveles de EPO pueden ser detectados tempranamente (del primer al tercer día postrasplante), permaneciendo elevados durante 9 a 15 días después del trasplante, y disminuir posteriormente.²⁶ En pacientes con función retardada del injerto, un patrón bifásico es observado, con un primer pico de EPO en los días 4 a 6 postrasplante, lo cual no está asociado con reticulocitosis o cambios en los valores del Hto.²⁷⁻²⁹ Una fase de retraso entre la elevación inicial de los niveles séricos de EPO y el establecimiento de reticulocitosis puede ser atribuida a los inhibidores urémicos de la eritropoyesis que persisten en el periodo inmediato postrasplante. Los niveles séricos bajos de EPO incrementan en los días 3 a 8 después de que se inicia la diuresis, y mejoran cuando el nitrógeno de urea en sangre (BUN) y la creatinina sérica (CrS) alcanzan su *nadir*.²⁶

Sun y cols.³⁰ estudiaron 31 pacientes con TR y reportaron que la producción de EPO ocurre rápidamente y exhibe un corto periodo de vida durante los primeros

Cuadro 1. Resumen de las diversas publicaciones sobre APTR.

Autores	Lugar	Año	Núm. de Pacientes	Definición de anemia	Prevalencia
Saito et al. ⁹	Japón	1998	60	Hb < 12.8 g/dL en hombres y 11.5 g/dL en mujeres Hto < 33%	20% en cualquier punto del estudio
Yorgin et al. ¹⁰	EE.UU.	2002	128		30% en cualquier punto del estudio
Vanrenterghem et al. ⁸	Europa	2003	4,263	Hb ≤ 13 g/dL en hombres y ≤ 12 g/dL en mujeres Hto < 33%	38.6% (8.5% con anemia grave)
Winkelmayr et al. ¹¹	EE.UU.	2004	374	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres Hto < 33%	28.6% en cualquier punto del estudio
Turkowski-Duhem et al. ¹²	Francia	2005	92	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres Hto < 33%	35.5 y 25% a los 6 y 12 meses
Winkelmayr et al. ¹³	Austria	2006	825	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres Hto < 33%	41.1% en cualquier punto del estudio
Imoagene-Oyedeji et al. ⁴	EE.UU.	2006	626	Hb < 12 g/dL	40 y 20.3% a los 3 y 12 meses
Al-Khoury et al. ¹⁵	Londres	2006	878	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres Hto < 33%	45.3% en cualquier punto del estudio
Shah et al. ¹⁶	Londres	2006	1,511	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres	45.6% en cualquier punto del estudio
Sezer et al. ¹⁷	Turquía	2006	229	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres	41.5, 35.3 y 93.2% a los 3, 5 y 10 años, respectivamente
Ott et al. ¹⁸	Alemania	2008	207	Hb ≤ 13 g/dL en hombres y ≤ 12 g/dL en mujeres	37.7% en cualquier punto del estudio
Kolonko et al. ¹⁹	Polonia	2009	385	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres	30.4% en cualquier punto del estudio
Einollahi et al. ²⁰	Irán	2011	2,713	Hb ≤ 13 g/dL en hombres y ≤ 12 g/dL en mujeres	52.7% en cualquier punto del estudio
Petrone et al. ²¹	Argentina	2011	458	Hb ≤ 13 g/dL en hombres y ≤ 12 g/dL en mujeres	42.25% a 1 año
Poesen et al. ²²	Bélgica	2011	391	Hb ≤ 13 g/dL en hombres y ≤ 12 g/dL en mujeres	79.9% a los 3 meses
Jones et al. ²³	EE.UU.	2012	530	Hb ≤ 13 g/dL en hombres y ≤ 12 g/dL en mujeres	49.2 y 44.3% a 1 y 2 años
Elsayed et al. ²⁴	Arabia Saudita	2012	200	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres	74 y 45% a los 3 y 6 meses
Baizabal et al. (trabajo en espera de publicación)	México	2012	371	Hb < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres	18.1% en cualquier punto del estudio

días postrasplante. Naturalmente, este pico es insuficiente para generar un incremento significativo de las concentraciones de Hb. Un segundo y pequeño pico, pero más sostenido, ocurre después de 28 días y se caracteriza por una eritropoyesis más significativa (Figura 1).

Sin embargo, la deficiencia de hierro, el hiperparatiroidismo, el estado inflamatorio, la inmunosupresión, las infecciones y el medio urémico residual contribuyen en conjunto como factores de resistencia a la EPO.²⁵

Deficiencia de hierro y su detección

En el establecimiento de la rápida eritropoyesis en el periodo postrasplante temprano, la deficiencia de hierro funcional o absoluta ocurre de manera inevitable, especialmente cuando hay pérdida sanguínea en el procedimiento quirúrgico.^{2,4,5} Los parámetros más aceptados para la de-

ficiencia de hierro incluyen la medición de ferritina y saturación de transferrina, por lo que los criterios para definir anemia por deficiencia de hierro en pacientes con ERC están definidos por las guías K/DOQI como ferritina sérica < 100 ng/mL y saturación de transferrina < 20%.⁷ Con base en lo anterior, se ha realizado una extrapolación a los pacientes con APTR;³ Kausman y cols.³¹ demostraron una tasa elevada (30%) de deficiencia de hierro en 50 pacientes pediátricos receptores de TR. Karthikeyan y cols.³² encontraron niveles de ferritina < 100 ng/mL y saturación de transferrina < 20% en el 50 y 75% de los pacientes con TR etapas ERC 3-5T, respectivamente. Por otro lado, Lorenz y cols.³³ mostraron que la ferritina y la saturación de transferrina son pobres marcadores de la deficiencia de hierro; sólo el 10.1% de los pacientes con anemia severa tuvieron ferritina < 12 ng/mL y sólo 29% tuvieron saturación de transferrina < 15%.

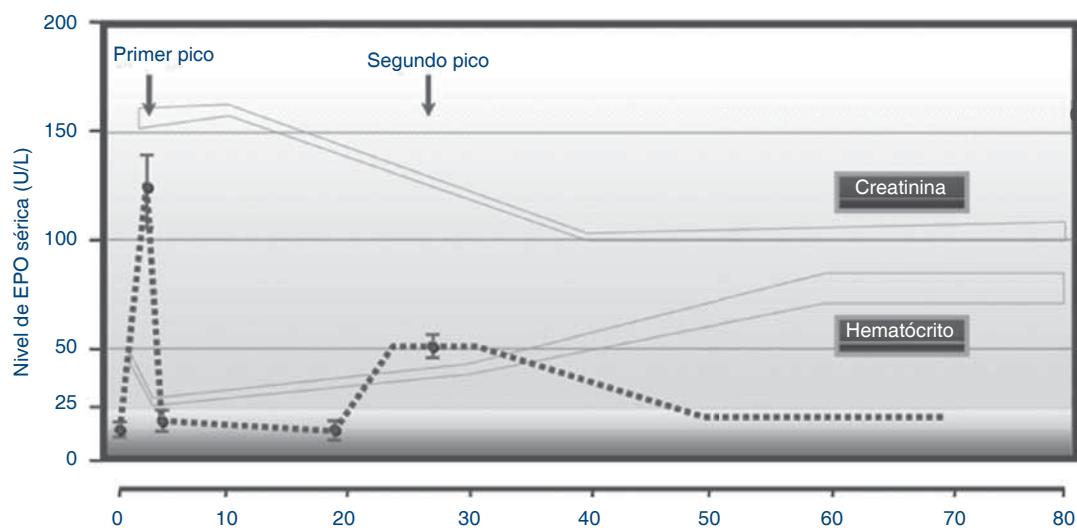


Figura 1.

Función renal, producción de EPO y Hto después del TR. Modificado de Sun y cols.³⁰

La ferritina sérica es un reactante de fase aguda, y se encuentra frecuentemente elevada después del TR como resultado de la inflamación, infección, absorción incrementada de hierro, eventos de rechazo, etcétera. Por lo tanto, aún no contamos con una definición de lo que constituye un adecuado estatus de hierro en los pacientes con TR y ha sido motivo de debate el establecer el marcador ideal, particularmente en aquellos que requieren agentes estimuladores de eritropoyesis (AEE).^{4,5} Nuevas alternativas podrían ser de valor como el contenido reticulocitario de Hb, el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos y el receptor soluble de transferrina.³⁴ Por lo tanto, se ha sugerido un porcentaje de eritrocitos hipocrómicos < 10% como adecuado y < 2.5% como óptimo.³³

La hepcidina y regulación del hierro

Nuestro entendimiento del control molecular de hierro en el metabolismo ha incrementado dramáticamente debido al descubrimiento de la hepcidina, una hormona peptídica, catiónica y rica en cisteína, producida por los hepatocitos y secretada a la circulación, y cuya responsabilidad principal es modular la disponibilidad de hierro para cumplir las demandas, regulando la absorción intestinal de éste y su movilización desde el sistema reticuloendotelial. Su precursor, la prohepcidina, es una prohormona de 84 aminoácidos codificada por un gen localizado en el cromosoma 19.³⁵ En el año 2002, Nicolas y cols.³⁶ descubrieron que este gen se encuentra regulado en respuesta a la anemia, hipoxia e inflamación. Se ha sugerido que los riñones no sólo están involucrados en la síntesis de hepcidina, sino también en su eliminación, Kulaksiz y

cols.³⁷ reportaron que esta hormona se producía en las células epiteliales de los túbulos y conductos colectores de mamíferos, y que podía ser secretada luminalmente en la orina. A pesar de lo que se ha descrito, no ha sido posible demostrar que la hepcidina sea un factor patogénico mayor en la APTR y su elevación en esta población ha sido atribuida al grado de inflamación y principalmente a la alteración de la función renal.^{38,39}

FACTORES DE RIESGO PARA APTR

La causa principal de APTR en el periodo tardío es la insuficiencia renal crónica del injerto, secundaria a la producción inadecuada de EPO. Esto se describió desde tiempo atrás, en un estudio donde se identificaron tres factores de riesgo: CO₂ sérico bajo, BUN y CrS elevados, por lo que los autores interpretaron estos resultados como disfunción del injerto renal.¹⁰ Posteriormente, en el estudio TRESAM,⁸ el análisis multivariado con regresión logística demostró una fuerte asociación entre la concentración de Hb y la función del injerto renal; los pacientes con niveles de CrS > 2 mg/dL tuvieron tres veces mayor probabilidad de ser anémicos respecto a aquéllos con nivel ≤ 2 mg/dL. Adicionalmente, el empleo de IECA y/o ARA, edad del donador > 60 años, presentar un episodio reciente (< 3 meses) de infección y el uso de AZA o MMF se asocian con una mayor probabilidad de presentar anemia. Por el contrario, la enfermedad renal poliquística del adulto (ERPA) tuvo el efecto opuesto, al ser un factor protector para APTR.

Actualmente, se han identificado múltiples mecanismos a través de los cuales los receptores de TR presentan

anemia, por lo que los hemos agrupado en el cuadro 2, independientemente de presentarse en el periodo pos-trasplante temprano o tardío.

Fármacos asociados con APTR

Los fármacos inmunosupresores contribuyen al desarrollo de anemia a través de varios mecanismos. Los agentes antiproliferativos (AZA y MMF) producen supresión directa de la médula ósea, aunque la AZA también puede producir macrófagosis.⁴⁰ Ha sido posible estudiar ciertos factores genéticos que podrían predecir el desarrollo de anemia asociada a MMF, el polimorfismo de tres genes de nucleótido único: IL-12A (*IL12A*), *checkpoint* de la proteína homóloga (HUS) y el citocromo P4502C8 (CYP2C8) fueron asociados con APTR.⁴¹ Los inhibidores del blanco de rapamicina (mTOR), sirolimus y everolimus causan anemia vía mielosupresión en adición a un mecanismo único con efecto dosis-dependiente, caracterizado por disminución en la producción de EPO, favorecen un estado inflamatorio y microcitosis.⁴²⁻⁴⁴ A pesar de que los inhibidores de calcineurina (ICN) típicamente no causan

mielosupresión, se ha reportado cierta asociación entre el uso de tacrolimus y anemia. El mecanismo pudiera estar en relación con la propiedad vasocostrictora de los ICN que alteran la función renal y, consecuentemente, la producción de EPO. Por otro lado, los ICN y, con menos frecuencia los mTOR, pueden causar MAT.¹¹ Otros medicamentos que pueden causar APTR son los inhibidores del SRAA. Tanto IECA como ARA parecen asociarse a la inhibición de eritropoyesis en una manera dosis-dependiente en relación con la baja producción de EPO asociada a la alteración en el flujo sanguíneo renal y a la disminución del consumo de oxígeno que determina la absorción de sodio en el túbulo proximal (mecanismo que es regulado por la angiotensina II).^{8,11}

Infecciones como causa de APTR

Otro factor de riesgo son las *infecciones*, principalmente por CMV, EBV, VIH, VHB, VHC, parvovirus B19 y en menor medida virus BK. Mención especial merece la infección por parvovirus B19, cuyo primer caso en receptores de TR fue reportado en 1986.⁴⁵ La prevalencia de esta infección es

Cuadro 2. Causas de APTR.

Producción disminuida de eritrocitos	Aplasia inducida por fármacos Deficiencia de EPO Resistencia a EPO	Inmunosupresión Bloqueo SRAA Agentes antimicrobianos Disfunción del injerto renal Deficiencia de hierro Hiperparatiroidismo Infecciones Deficiencia de folatos y/o vitamina B12 Infiltración médula ósea Anemia aplásica	AZA, MMF, Sirolimus, ATG IECA, ARA Ganciclovir, TMP-SMX Parvovirus B19, CMV, EBV, VIH, VHB, VHC PTLD Parvovirus B19
Destrucción incrementada de eritrocitos	Hemólisis inmunomediada Microangipatía trombótica Hemólisis no inmunomediada	Inmunosupresión PTLD Síndrome del linfocito pasajero Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus Deficiencia de 6-fosfato deshidrogenasa Hemoglobinopatías	ATG, Ig intravenosa PTLD Dapsone, TMP-SMX
Pérdida de eritrocitos	Sangrado transquirúrgico Sangrado de tubo digestivo Flebotomías frecuentes		

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona; AZA: Azatioprina; MMF: Mofetil micofenolato; ATG: Globulina antitimocito; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: Antagonista del receptor de angiotensina; TMP-SMX: Triptófano-sulfametoxazol; CMV: Citomegalovirus; EBV: Virus de Epstein-Barr; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; VHB: Virus de hepatitis B; VHC: Virus hepatitis C; PTLD: Enfermedad linfoproliferativa posttrasplante; MAT: Microangiopatía trombótica; Ig: Inmunoglobulina.

difícil de estimar, porque en su mayoría lo que existe en la literatura son reportes de casos; sin embargo, con base en algunos estudios longitudinales, aproximadamente del 1 al 12% de los receptores TR tienen infección sintomática por parvovirus B19 durante el primer año postrasplante.⁴⁶ El modo de transmisión principalmente es por vía respiratoria y la anemia aparece de manera variable desde dos semanas hasta 63 meses (en la mayoría de los casos a los tres meses postrasplante). Los viriones constan de dos proteínas en la cápsula (VP1 y VP2) y una proteína no estructural (NS1) responsable de la citotoxicidad celular y apoptosis de la célula huésped. La VP2 facilita la unión del virus con la célula huésped a través de su interacción con el antígeno P, expresado abundantemente en la superficie de los eritroblastos y posteriormente su introducción, replicación, maduración, para finalmente destruir la célula huésped y causar anemia aplásica.⁴⁷ Los anticuerpos (Ac) IgM dirigidos a los antígenos de la cápsula viral indican infección aguda; sin embargo, en algunos casos estos Ac pueden persistir elevados durante varios meses y en pacientes inmunocompetidos podrían no montar una respuesta inmunológica encontrando falsos negativos; por tal motivo, la identificación del ADN viral mediante PCR (reacción en cadena de polimerasa) es el método de elección para el diagnóstico en esta población.⁴⁸

Rechazos agudos y su efecto en APTR

Se ha reportado que los receptores de TR que han tenido episodios de rechazo o que han recibido más de un TR, tienen una mayor incidencia de APTR.⁸ Los factores subyacentes causantes de anemia posterior a un evento de rechazo agudo incluyen la disfunción del injerto, mayor intensificación de la inmunosupresión, el estado inflamatorio agudo con la consecuente resistencia a EPO.⁵ Lo anterior puede ser reversible con el tratamiento del rechazo agudo y se han realizado estudios moleculares que han mostrado la expresión de genes involucrados en la síntesis de Hb, así como la captación y transporte de hierro y folatos son regulados a la baja.⁴⁹

Otros factores asociados a APTR

Los receptores de TR de un donador > 60 años de edad y género femenino (posiblemente secundario a pérdida de hierro por la menstruación y deficiencia de andrógenos) tienen mayor probabilidad de presentar APTR.⁸

El síndrome del linfocito pasajero es una rara causa de anemia hemolítica inmunomediada en los receptores de TR, y se caracteriza por la producción de Ac del donador en contra de los eritrocitos del receptor.⁵⁰

CONSECUENCIAS DE LA APTR

Numerosos trabajos han estudiado las consecuencias de la APTR. Específicamente, la pregunta relevante es si la anemia tiene relación causal con los desenlaces en los receptores de TR, considerando los de mayor interés como son la morbilidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas, deterioro de la función del injerto y pérdida del injerto. Desafortunadamente, todos los estudios tienen limitaciones serias tanto en el diseño como en el análisis.²

En un estudio prospectivo de 938 pacientes con TR, Molnar y cols.⁵¹ mostraron que la anemia (definida por los criterios de la OMS/ATS) se asoció con mayor mortalidad [Hazard Ratio (HR): 1.69; intervalo de confianza (IC) 95%: 1.15-2.50] y pérdida del injerto (HR: 2.56; IC 95%: 1.48-4.10). En un estudio retrospectivo 1,023 pacientes receptores de TR, Chhabra y cols.⁵² reportaron incremento en la mortalidad general (HR: 3.18; IC 95%: 1.74-5.82; p = 0.0002), pérdida del injerto (HR: 2.67; IC 95%: 1.85-3.85; p < 0.0001) y aumento en la tasa de rechazo agudo (HR: 1.78; IC 95%: 1.11-2.84; p = 0.0017) en los pacientes con anemia (Hb < 11 g/dL).

Kainz y cols.,⁵³ en otro estudio retrospectivo con 1,441 pacientes receptores de TR, reportaron que la variabilidad de la Hb se asoció con una mayor mortalidad (HR: 2.11; IC 95%: 1.51-2.54; p < 0.001), pero no hubo asociación con pérdida del injerto (HR: 1.34; IC 95%: 0.93-1.93; p = 0.121). En otro estudio prospectivo de dos cohortes y 825 pacientes con TR, Winkelmayer y cols.⁵⁴ demostraron mediante un análisis multivariado que la APTR no tuvo relación con la mortalidad general, pero incrementó un 25% el riesgo para pérdida del injerto.

En un reciente metaanálisis,⁵⁵ se hizo una revisión sistemática de 11 estudios observacionales (11,632 pacientes con TR) con el objetivo de evaluar el impacto de la APTR como causa de mortalidad. Usando la definición de la OMS, la APTR tuvo asociación con mayor mortalidad (HR: 2.48; IC 95%: 1.36-4.52); sin embargo, cuando los resultados fueron ajustados a las variables confusoras desapareció la asociación (HR: 1.23; IC 95%: 0.97-1.57). También hubo asociación cuando el nivel de anemia fue menor que la definición de la OMS (HR: 3.12; IC 95%: 1.92-5.07).

Con base en los datos anteriores, se hace evidente que la asociación entre APTR y mortalidad general, cardiovascular o pérdida del injerto es débil y altamente contrastante. Actualmente, no existe un consenso en este rubro, y por lo tanto, no podemos concluir que la anemia cause directamente desenlaces adversos en la población transplantada, pero pudiera ser un marcador de procesos patológicos subyacentes.⁵

TRATAMIENTO DE LA APTR

La alta prevalencia de APTR racionaliza el empleo de hierro y agentes estimulantes de eritropoyetina en el periodo postrasplante, evitando así transfusiones sanguíneas innecesarias en los receptores de TR.⁴ A pesar de lo anterior, sólo una minoría de los receptores de TR con anemia es tratada con AEE,⁸ esto se debe a la falta de evidencia convincente en cuanto al riesgo-beneficio y costo-efectividad del tratamiento en esta población en particular.

En un estudio abierto, en un centro en Bélgica,⁵⁶ se aleatorizó a 29 pacientes a recibir o no EPO inmediatamente posterior al TR y se vio que el grupo tratado con EPO requirió menos transfusiones a pesar de mayores pérdidas sanguíneas y complicaciones quirúrgicas e infecciosas.

En un estudio prospectivo, Van Biesen y cols.⁵⁷ evaluaron a 26 pacientes con TR, los aleatorizaron para recibir o no EPO. Después de tres meses de seguimiento no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los niveles de creatinina sérica.

En una cohorte retrospectiva de 1,794 receptores de TR, Heinze y cols.⁵⁸ reportaron mayor mortalidad en los pacientes que recibieron AEE. En los pacientes que no recibieron AEE la relación entre niveles de Hb y mortalidad fue lineal; sin embargo, en los pacientes que sí recibieron AEE, la relación fue una curva en «U», explicando mayor mortalidad con concentraciones de Hb tanto menores o mayores a 12.5 g/dL.

Muy recientemente fue publicado el estudio CAPRIT (*The Correction of Anemia and Progression of Renal Insufficiency in Transplant Patients*),⁵⁹ el cual fue un estudio multicéntrico francés, abierto y aleatorizado, con seguimiento de dos años, donde se comparó el empleo de AEE en receptores de TR con disfunción moderada del injerto. El objetivo primario fue el cambio en la TFG (Cockcroft-Gault) del punto basal a los 24 meses y los objetivos secundarios fueron: sobrevida del injerto, progresión a ERCT, eventos cardiovasculares, sobrevida del paciente, entre otros. Se incluyeron 125 pacientes con TFG 20-50 mL/min y Hb < 11.5 g/dL y fueron aleatorizados para alcanzar metas de Hb 13.0-15.0 g/dL (grupo de corrección completa) o meta de Hb 10.5-11.5 g/dL (grupo de corrección parcial). Como era de esperarse, un mayor número de pacientes usaron EPO en el grupo de corrección completa (89.1 vs 60.9%; p < 0.05). Los pacientes aleatorizados en el grupo de corrección parcial sufrieron una mayor reducción en la TFG al final del estudio comparada con el grupo de corrección completa (5.9 ± 1.1 vs 2.4 ± 1.1 mL/min; p = 0.03); además, pocos pacientes en el grupo de corrección completa progresaron a ERCT (4.8 vs 21.0%; p < 0.01). Algo importante, no

hubo diferencia en la mortalidad o en los eventos adversos totales entre los grupos, pero el grupo de corrección incompleta experimentó un mayor número de eventos cardiovasculares (8 vs 0%; p = 0.03).

Los resultados del CAPRIT deben interpretarse con mucha precaución dadas las limitaciones subyacentes del estudio.^{60,61} El tamaño de la muestra es muy pequeño comparado con los estudios de AEE en la población general con ERC. El poder del estudio no fue diseñado para evaluar adecuadamente los eventos cardiovasculares y mortalidad. El mecanismo bajo el cual la corrección de la APTR con los AEE preserva la FR, no está claro. No se reportaron las causas de disfunción del injerto por lo que es poco claro también si las diferencias observadas en la pérdida del injerto pudieran ser atribuidas al efecto mismo de los AEE. A pesar de la ausencia de un estudio sin limitaciones tanto en el diseño como en el análisis, algunas guías internacionales han sugerido el tratamiento de esta población.

El grupo de trabajo sobre anemia, reunido en la conferencia de Lisboa en el cuidado del receptor de trasplante renal, aconsejó iniciar la terapia para APTR cuando las cifras de Hb se encuentren debajo de 11 g/dL.⁶² De acuerdo con la actualización de 2007 de las Guías y Recomendaciones de Práctica Clínica K/DOQI para la Anemia en ERC, el rango seleccionado de niveles de Hb en los pacientes que se encuentran recibiendo AEE debe estar entre 11.0-12.0 g/dL y no mayor a 13.0 g/dL.⁷ Las guías de la Sociedad Española de Nefrología (SEN), 2009, en el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal recomiendan el empleo de los AEE cuando los niveles de Hb se encuentren debajo de 11 g/dL en dos determinaciones consecutivas, separadas por intervalo de dos semanas.³ Las más recientes guías de prácticas clínicas publicadas por el grupo de trabajo KDIGO recomendó que la anemia debe ser tratada con las medidas estándares aplicadas a la ERC.⁶³ En 2011, la FDA recomendó quitar el concepto de rango objetivo o meta de Hb con el uso de AEE y que no deben ser iniciados a menos que el nivel de Hb del paciente sea < 10.0 g/dL.⁶⁴

El empleo de suplemento de hierro o AEE debe evitar la necesidad de transfusiones sanguíneas, lo cual debe limitarse a pacientes con síndrome anémico o pérdidas de sangre agudas y severas, todo con el objetivo de no exponer al receptor a antígenos que activen su sistema inmunológico.⁴

CONCLUSIONES

La APTR es una entidad altamente prevalente e infra-tratada. Su etiología es multifactorial pero predominan-

temente relacionada con la función del injerto renal. Su reconocimiento requiere de un escrutinio regular y completo, así como una evaluación meticulosa de los múltiples factores que puedan contribuir a ella. Aún no está claro si la APTR es causa de riesgo cardiovascular, sobrevida renal y muerte en los receptores de TR. Los estudios han demostrado que los AEE son efectivos en incrementar los niveles de Hb, incluso durante el periodo postTR temprano; sin embargo, la evidencia aún no es sólida en cuanto a los desenlaces cardiovasculares, renales y de sobrevida. Lo que sí podemos concluir con la evidencia disponible, es que el manejo de la APTR debe ser conservador, y que probablemente el empleo de AEE deba limitarse a aquellos pacientes con concentraciones de Hb < 10 g/dL, y en quienes presenten síntomas propios de anemia.

Referencias

1. Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 54-58.
2. Winkelmayer WC, Chandraker A. Postransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 49-55.
3. López-Oliva MO, Del Castillo-Caba D, Fernández-Fresnedo G. Guías SEN. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2009; 29: 25-30.
4. Galutira PJ, Del Río M. Understanding renal postransplantation anemia in the pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1079-1085.
5. Yabu JM, Winkelmayer WC. Postransplantation anemia: mechanisms and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1794-1801.
6. Kasiske BL, Vázquez MA, Harmon WE et al. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1-86.
7. NKF-K/DOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530.
8. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey (TRESAM). *Am J Transplant* 2003; 3: 835-845.
9. Saito S, Fujiwara T, Sakagami K, Matsuno T, Tanaka N. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 3025-3026.
10. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sánchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late postransplant anemia in adult renal transplant recipients, An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002; 2: 429-435.
11. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1347-1352.
12. Turkowski-Duhem A, Kamar N, Cointault O et al. Predictive factors of anemia within the first year post renal transplant. *Transplantation* 2005; 80: 903-909.
13. Winkelmayer WC, Chandraker A, Brookhart MA, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3559-3566.
14. Imoagene-Oyedele AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Postransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3240-3247.
15. Al-Khoury S, Shah N, Afzali B, Covic A, Taylor J, Goldsmith D. Postransplantation anaemia in adult and paediatric renal allograft recipients-Guy's Hospital experience. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1974-1980.
16. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B et al. Postransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112-1118.
17. Sezer S, Ozdemir FN, Tural E, Bilgic A, Haberal M. Prevalence and etiology of anemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 537-540.
18. Ott U, Busch M, Steiner T, Wolf G. Anemia after renal transplantation: an underestimated problem. *Transplant Proc* 2008; 40: 3481-3484.
19. Kolonko A, Pinocoy-Mandok J, Kocierz M, et al. Anemia and erythrocytosis after kidney transplantation: A 5-Year graft function and survival analysis. *Transplant Proc* 2009; 41: 3046-3051.
20. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Rostami Z, Kalantar E, Afshar R, Beiraghdar F. Anemia after kidney transplantation in adult recipients: prevalence and risk factors. *Transplant Proc* 2011; 43: 578-580.
21. Petrone H, Arriola M, Re L et al. National survey of anemia prevalence after kidney transplantation in Argentina. *Transplant Proc* 2010; 42: 288-290.
22. Poesen R, Bammens B, Claes K et al. Prevalence and determinants of anemia in the immediate postkidney transplant period. *Transpl Int* 2011; 24: 1208-1215.
23. Jones H, Talwar M, Nogueira JM 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: 923-928.
24. 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: 461-466.
25. Mix TC, Kazmi W, Khan S et al. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 1426-1433.
26. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 1987; 32: 526-536.
27. Soh S, Kumano K, Utsunomiya T, Mashimo S, Endo T. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 2154-2156.
28. Brown J, Lappin T, Elfer G, Taylor T, Bridges J, McGeown M. The initiation of erythropoiesis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1076-1079.
29. Kessler M. Erythropoietin and erythropoiesis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 114-116.
30. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DB. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321: 151-157.
31. Kausman J, Powell H, Jones C. Anemia in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 526-530.
32. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 262-269.
33. Lorenz M, Kletzmayr J, Perschl A, Furrer A, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 794-797.
34. Wish J. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferring saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: S4-S8.
35. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783.
36. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037.
37. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A et al. Pro-hepcidin: Expression and cell specific localization in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004; 53: 735-743.
38. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol* 2006; 81: 832-837.
39. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. A possible role of hepcidin in the pathogenesis of anemia among kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2009; 41: 3056-3059.

40. Al-Uzri A, Yorgin PD, Kling PJ. Anemia in children after transplantation: Etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 253-264.
41. Jacobson PA, Schladt D, Oetting WS et al. Genetic determinants of mycophenolate-related anemia and leukopenia after transplantation. *Transplantation* 2011; 91: 309-316.
42. Fishbane S, Cohen DJ, Coyne DW, Djamali A, Singh AK, Wish JB. Post-transplant anemia: The role of sirolimus. *Kidney Int* 2009; 76: 376-382.
43. Kim MJ, Mayr M, Pechula M, Steiger J, Dickenmann M. Marked erythrocyte microcytosis under primary immunosuppression with sirolimus. *Transpl Int* 2006; 19: 12-18.
44. Maiorano A, Stallone G, Schena A et al. Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: 908-912.
45. Neild G et al. Parvovirus infection after renal transplant. *Lancet* 1986; 2: 1226-1227.
46. Eid AJ, Brown RA, Patel R, Razonable RR. Parvovirus B19 infection after transplantation: A review of 98 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 40-48.
47. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 540-550.
48. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 47-56.
49. Chua MS, Barry C, Chen X, Salvatierra O, Sarwal MM. Molecular profiling of anemia in acute renal allograft rejection using DNA microarrays. *Am J Transplant* 2003; 3: 17-22.
50. Ainsworth CD, Crowther MA, Treleaven D, Evanovitch D, Webert KE, Blajchman MA. Severe hemolytic anemia postrenal transplantation produced by donor anti-D passenger lymphocytes: Case report and literature review. *Transfus Med Rev* 2009; 23: 155-159.
51. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C et al. Anemia is associated with mortality in kidney -transplanted patients- a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7: 818-824.
52. 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: 1168-1174.
53. Kainz A, Wilflingseder J, Fugger R, Kramar R, Oberbauer R. Hemoglobin variability after renal transplantation is associated with mortality. *Transpl Int* 2012; 25: 323-327.
54. Winkelmayer WC, Chandraker A, 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: 3559-3566.
55. Kamar N, Rostaing L, Ignace S, Villar E. Impact of postransplant anemia on patient and graft survival rates after kidney transplantation: a metaanalysis. *Clin Transplant* 2012; 26: 461-469.
56. 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: 1815-1821.
57. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, Verbeke F, Lameire N. Treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 367-368.
58. Heinze G, Kainz A, Horl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: Cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4018.
59. Choukroun G, Kamar N, Dussol B et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 360-368.
60. Mehrotra A. ESAs in transplant anemia: one size does not "fit all". *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 192-193.
61. Huang E, Bunnapradist S. Does anemia correction delay kidney allograft dysfunction? *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 196-198.
62. Abbud-Filho M, Adams P, Alberú J et al. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83: S1-S22.
63. 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: S1-S155.
64. US Department of Health and Human Services. FDA modifies dosing recommendations for erythropoiesis-stimulating agents. US Food and Drug Administration [online] 2011.

Correspondencia:**Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro**

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

«Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga Núm. 15, Col. Sección XVI, Del.

Tlalpan, México, D.F.

Teléfono: (55) 5513-5827, Fax: (55) 5655-0382

E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com