

Diagnóstico y tratamiento de la anemia post-trasplante

Francesc Moreso

Unidad Trasplante Renal

Hospital Univeristario Vall d'Hebron

PRESENTACIÓN/ EVENTO EXCLUSIVAMENTE DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS CAPACITADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.

USO NO PROMOCIONAL

Astellas prohíbe la promoción de indicaciones no aprobadas y cumple con todas las leyes, regulaciones y políticas de compañía.

Astellas vela porque todo el contenido incluido sea acorde a la ficha técnica del producto correspondiente, no obstante, tiene presente que los datos proporcionados por el profesional sanitario se incluyen bajo su estricto criterio médico y tienen exclusivamente fines formativos o informativos científicos.

La siguiente presentación podría incluir, de manera excepcional, información acerca de los productos de otras compañías farmacéuticas que están o pueden ser aprobados por las Agencias Reguladoras para indicaciones específicas. En su caso, esta información se realizaría solo y exclusivamente para labores de formación y en ningún caso debe interpretarse como un intento de promover indicaciones o usos no aprobados.

El contenido de esta presentación no debe utilizarse de ninguna manera para promocionar o vender directa o indirectamente el producto para indicaciones o usos no aprobados.

Asimismo, cualquier opinión o comentario realizado por el profesional sanitario durante su exposición, se realiza bajo su estricta opinión y criterio médico y puede no coincidir con la de Astellas, por lo que la misma no puede ser considerada responsable de dichos comentarios y/u opiniones.

MARCAS REGISTRADAS

A menos que se indique lo contrario, las Marcas comerciales son propiedad de Astellas Pharma, Inc. y/o sus entidades relacionadas. Las marcas comerciales de terceros son propiedad de la empresa originaria correspondiente y están representadas aquí con el reconocimiento de esa propiedad. Astellas no es responsable de ninguna mala interpretación del uso de la marca.

FORMATOS AUDIOVISUALES

Los videos, audios, imágenes, resultados, conclusiones y opiniones presentados en este material tienen un fin exclusivamente informativo científico y/o formativo. Todo lo expuesto es responsabilidad exclusiva de los autores(as) que lo presentan. Todos los aspectos expuestos se han realizado teniendo en cuenta el conocimiento/ evidencia disponible en el momento de su creación y, por tanto, será necesario verificar su vigencia en el momento en que usted lo esté visualizando/ escuchando.

Astellas está comprometida con la formación médica continuada dirigida a profesionales sanitarios y con este objetivo apoya la difusión de estos contenidos, si bien, está exenta de responsabilidad sobre los mismos.

Tabla 1. Diagnóstico de la anemia

Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷

- Anemia leve: Hb <13 g/dl en hombres y <12 g/dl en mujeres
- Anemia moderada: Hb 11-12 g/dl en hombres y 10-11 g/dl en mujeres
- Anemia grave: Hb <11 g/dl en hombres y <10 g/dl en mujeres

Guías KDOQI⁸ y United Kingdom Renal Association (UKRA)⁹

- Hb <12 g/dl en hombres y <11 g/dl en mujeres

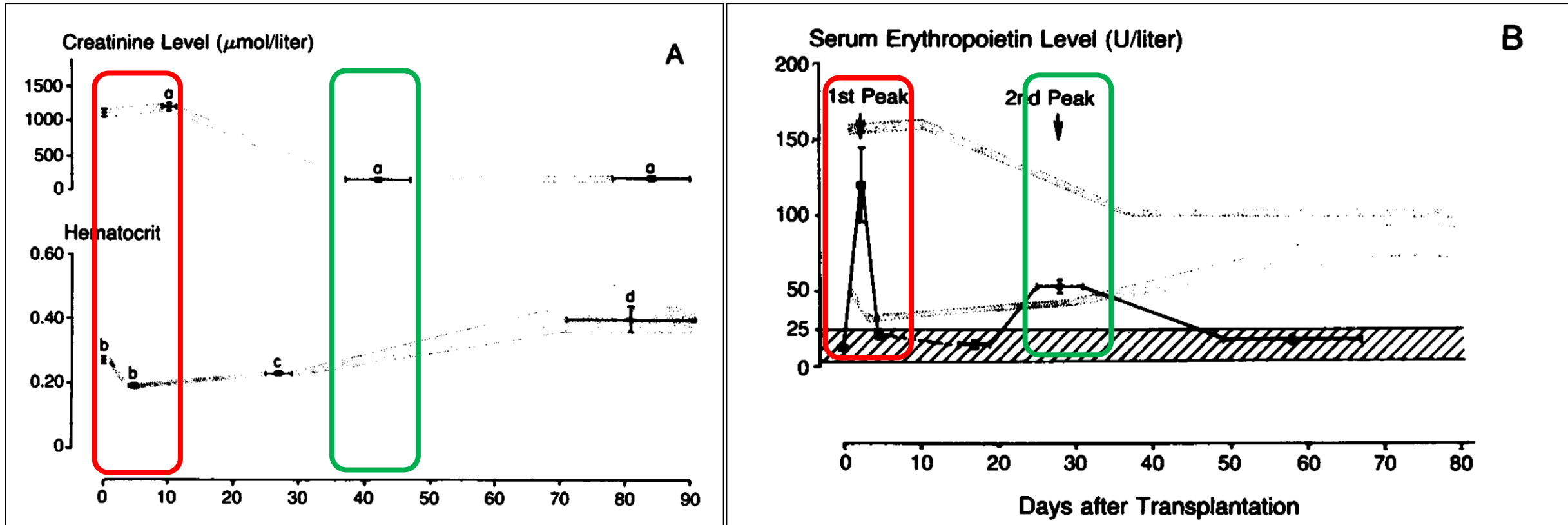
Revised European Best Practice Guidelines¹⁰

- Hb <13,5 g/dl en hombres, <11,5 g/dl en mujeres y <12 g/dl en hombres mayores de 70 años

Hb: hemoglobina.

SERUM ERYTHROPOIETIN LEVELS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

n=31 (CsA-treated). RIA



PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

Tabla 2. Prevalencia de la anemia postrasplante

	Pacientes	Anemia severa	Anemia moderada	Anemia leve	Total	Evolución (años)
Vanrenterghem, et al. ¹	4.263	8,5 (%)	12 (%)	18 (%)	38,5 (%)	3
Molnar, et al. ¹¹	951	7 (%)	9 (%)	18 (%)	34 (%)	5
Fernández Fresnedo, et al. ¹⁵	2.102	21(%)		No hay datos	21 (%)	8
Imoagene, et al. ¹²	626	Hemoglobina >12			20 (%)	1
Ghafari, et al. ¹³	650	6 (%)	12 (%)	21 (%)	39 (%)	6
Al Khory, et al. ¹⁴	805	4 (%)	42 (%)		46 (%)	8

FACTORES DE RIESGO

FUNCIÓN RENAL (TRESAM. Cr > 2 mg/dL → RR x7.5)

DÉFICIT ABSOLUTO o FUNCIONAL DE HIERRO (Ferritina, TSAT, Rstf, Hb reticulocitaria, % hipocromos)

DGF, RECHAZO AGUDO

IECA / ARA2

INMUNOSUPRESORES (MMF, SRL/EVRL, AZA)

Otros (sangrado, flebotomías, PQR, déficit de folato, vitamina B12)

MORBILIDAD CARDIOVASCULAR, MORTALIDAD Y EVOLUCIÓN DEL INJERTO

Tabla 1. Anemia postrasplante y eventos cardiovasculares

Autor	Tipo de estudio	N.º de casos	Evento	Grado de evidencia
Rigatto et al. ¹⁹	Retrospectivo, dos centros	473	Media de la hemoglobina En el primer año se asoció con voltaje Cornell	C
Rigatto et al. ²¹	Retrospectivo, dos centros	638	Media de la hemoglobina. En el primer año se asoció con ICC	C
Rigatto et al. ¹⁹	Retrospectivo, dos centros	473	Media de la hemoglobina. En el primer año se asoció con ICC	C
Lentine et al. ²²	Registro (USRD)	27.011	Anemia se asoció con ICC	C
Borrow s et al. ²³	Prospectivo, un centro	132	Hemoglobina medida a 1, 3, 6, 12 meses se asoció con ICC a partir de un mes	C
Djamali et al. ²⁴	Retrospectivo, un centro, diabéticos, trasplante PR	404	Media de hematocrito cada 30 días se asoció con eventos cardiovasculares los primeros seis meses	C
Rigatto et al. ²⁰	Retrospectivo, dos centros	638	Media de la hemoglobina en el primer año no se asoció con CI	C
Vanrenterghem et al. ²⁵	Retrospectivo, dos centros	1.160	El hematocrito no se asoció con eventos cardiovasculares	C

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; PR: páncreas-riñón; CI: cardiopatía isquémica.

MORBILIDAD CARDIOVASCULAR, MORTALIDAD Y EVOLUCIÓN DEL INJERTO

Tabla 2. Anemia postrasplante y mortalidad

Autor	Tipo de estudio	N.º de enfermos	Evento	Grado de evidencia
Chhabra et al. ³⁰	Retrospectivo, un centro	1.023	APT (Hb <11 g/dl) después de 90 días se asoció con mayor mortalidad	C
Imoagene-Oyedejiet al. ³¹	Retrospectivo, un centro	626	APT a 12 meses (Hb <12 g/dl) se asoció con mayor mortalidad	C
Kamar et al. ³³	Retrospectivo, un centro. Análisis univariante	469	APT a 12 meses (OMS) se asoció con mayor mortalidad	D
Vanrenterghem et al. ²⁶	Retrospectivo, dos centros	2.071	El hematocrito bajo se asoció con mortalidad por cualquier causa	C
Gheith et al. ³²	Retrospectivo, un centro, donante vivo	832	APT a los 6 meses del trasplante (OMS) se asoció con mayor mortalidad	D
Ott et al. ³²	Retrospectivo, un centro. Análisis univariante	207	APT (OMS) se asoció con mayor mortalidad a 3 años	D
Molnar et al. ²⁵	Prospectivo, un centro	938	Nivel de hemoglobina basal y APT (OMS y Hb <11 g/dl) se asociaron con mortalidad	B
Winkelmayer et al. ³⁵	Prospectivo, un centro	825	Nivel de hemoglobina no se asoció con mortalidad	B

APT: anemia postrasplante; Hb: hemoglobina; OMS: Organización Mundial de la Salud.

MORBILIDAD CARDIOVASCULAR, MORTALIDAD Y EVOLUCIÓN DEL INJERTO

Tabla 3. Anemia postrasplante y supervivencia del injerto

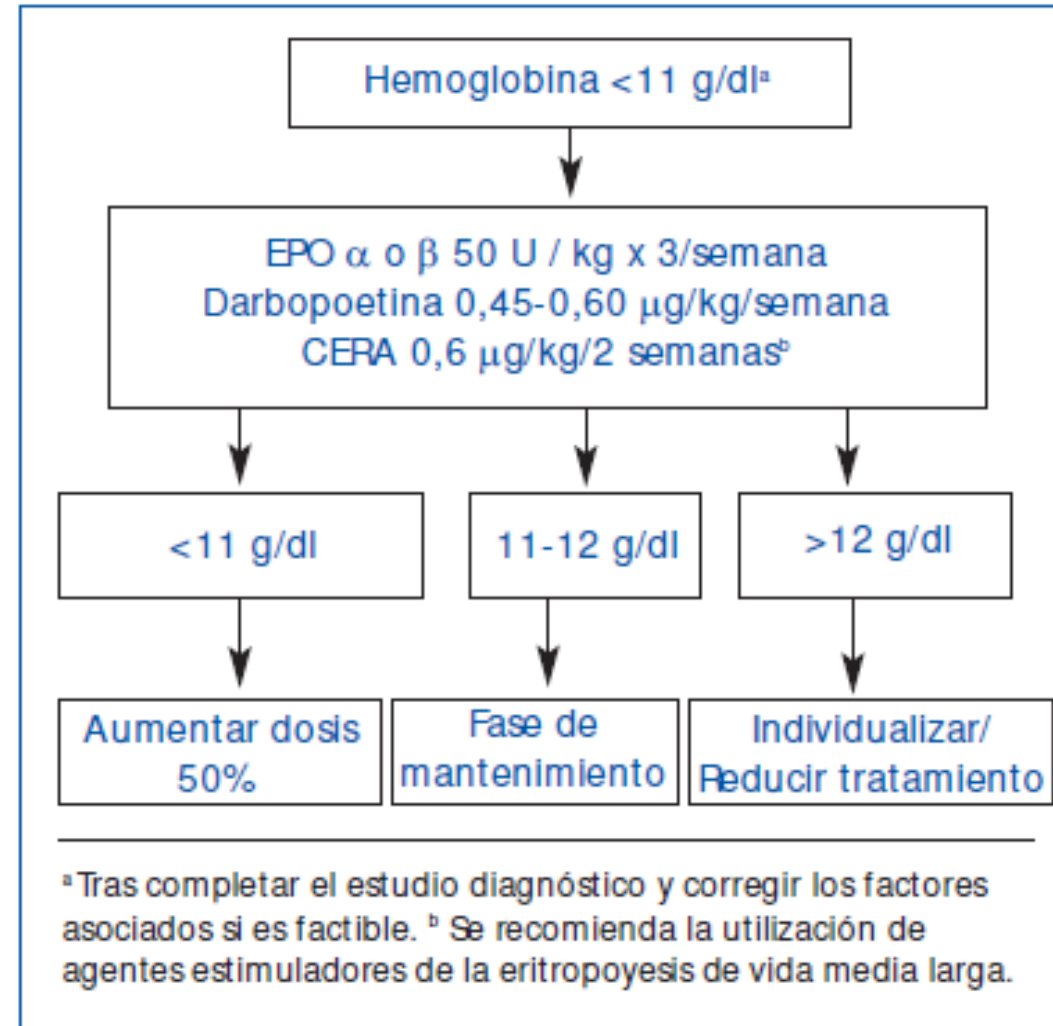
Autor	Tipo de estudio	N.º de casos	Evento	Grado de evidencia
Chhabra et al. ³⁰	Retrospectivo, un centro	1.023	APT (Hb <11 g/dl) después de 90 días se asoció con menos supervivencia del injerto	C
Kamar et al. ³³	Retrospectivo, un centro. Análisis univariante	469	APT a 12 meses (OMS) se asoció con menor supervivencia del injerto	D
Ott et al. ²⁴	Retrospectivo, un centro. Análisis univariante	207	APT (OMS) se asoció con pérdida del injerto a 3 años	D
Molnar et al. ³⁵	Prospectivo, un centro	938	Nivel de hemoglobina basal y APT (OMS y Hb <11 g/dl) se asociaron con menor supervivencia del injerto	B
Winkelmayer et al. ³⁶	Prospectivo, un centro	825	Nivel de hemoglobina basa se asoció con menor supervivencia del injerto	B

APT: anemia postrasplante; Hb: hemoglobina; OMS: Organización Mundial de la Salud.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POSTRASPLANTE RENAL

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento de la anemia en el paciente con trasplante renal

Variable	Valor
Hemoglobina	<11 g/dl
Ferritina	<100 ng/ml
Índice de saturación de transferrina	<20%
Hemates hipocromos	>10%
Hemoglobina reticulocitaria	<27 pg



TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POSTRASPLANTE RENAL

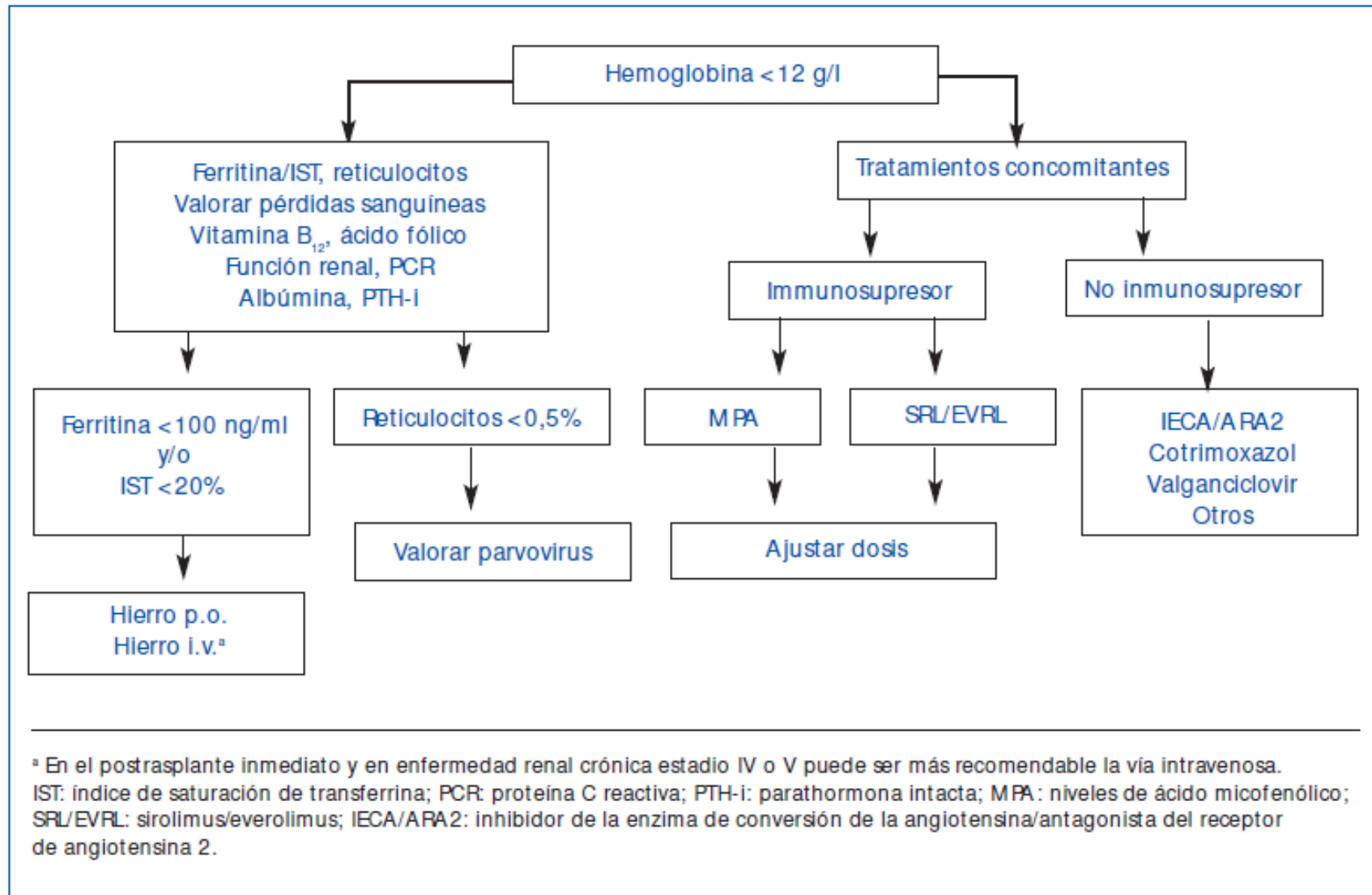
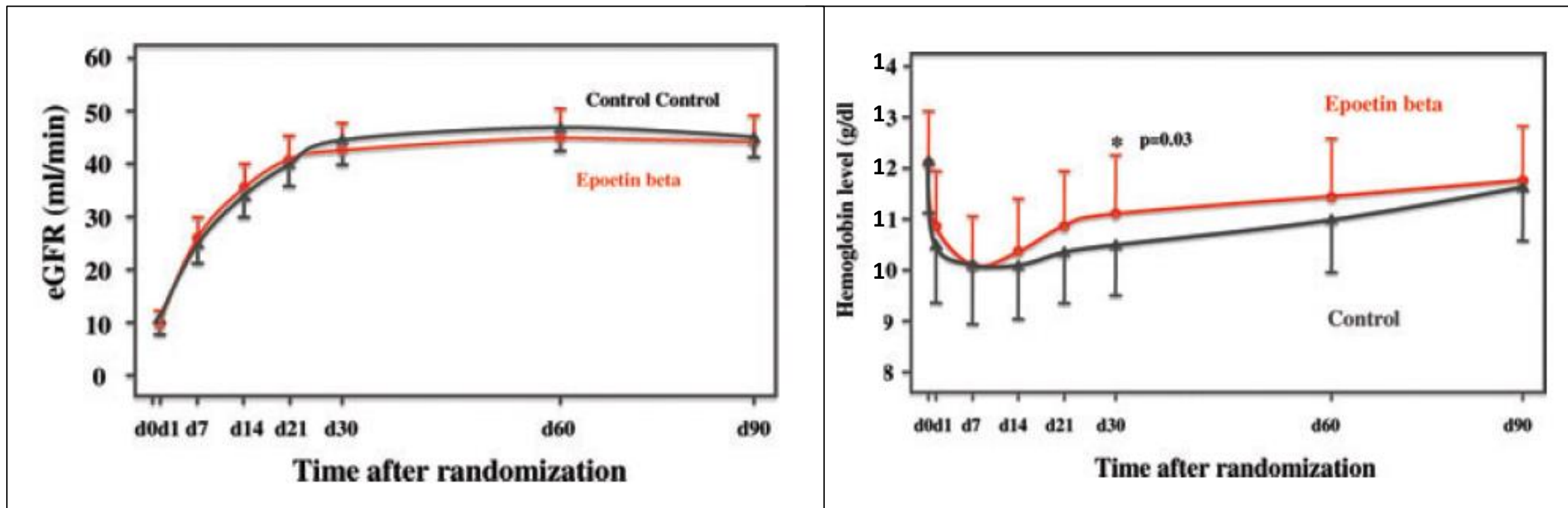


Figura 1. Estudio diagnóstico de la anemia en el paciente sometido a trasplante renal.

High Dose Epoetin Beta in the First Weeks Following Renal Transplantation and Delayed Graft Function: Results of the Neo-PDGF Study

EPO- β 30.000 at days 0, 1, 7, 14 or control (n=51 & n=53). Basiliximab + Tac + MMF + S.

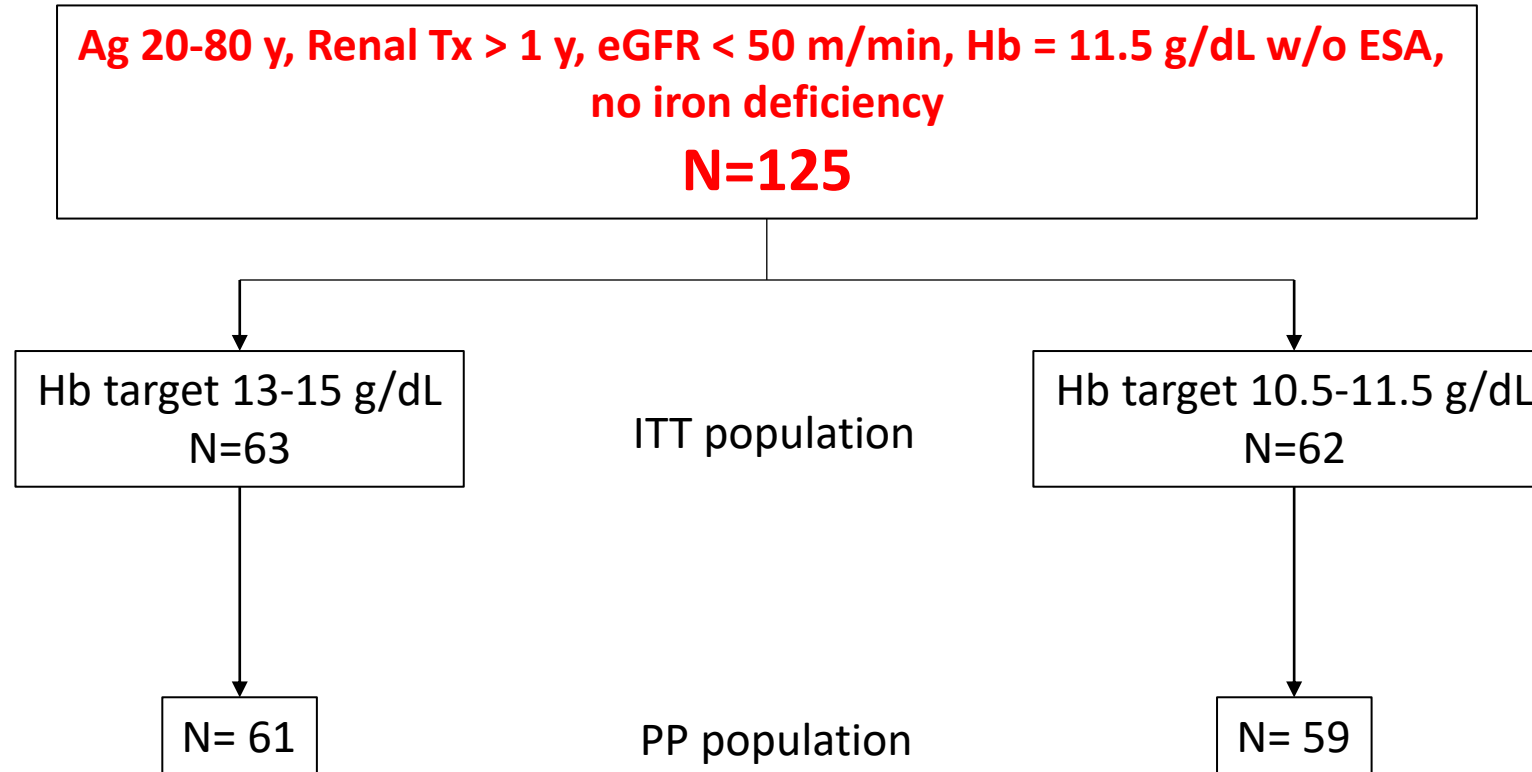


HEMOGLOBINA DIANA EN EL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

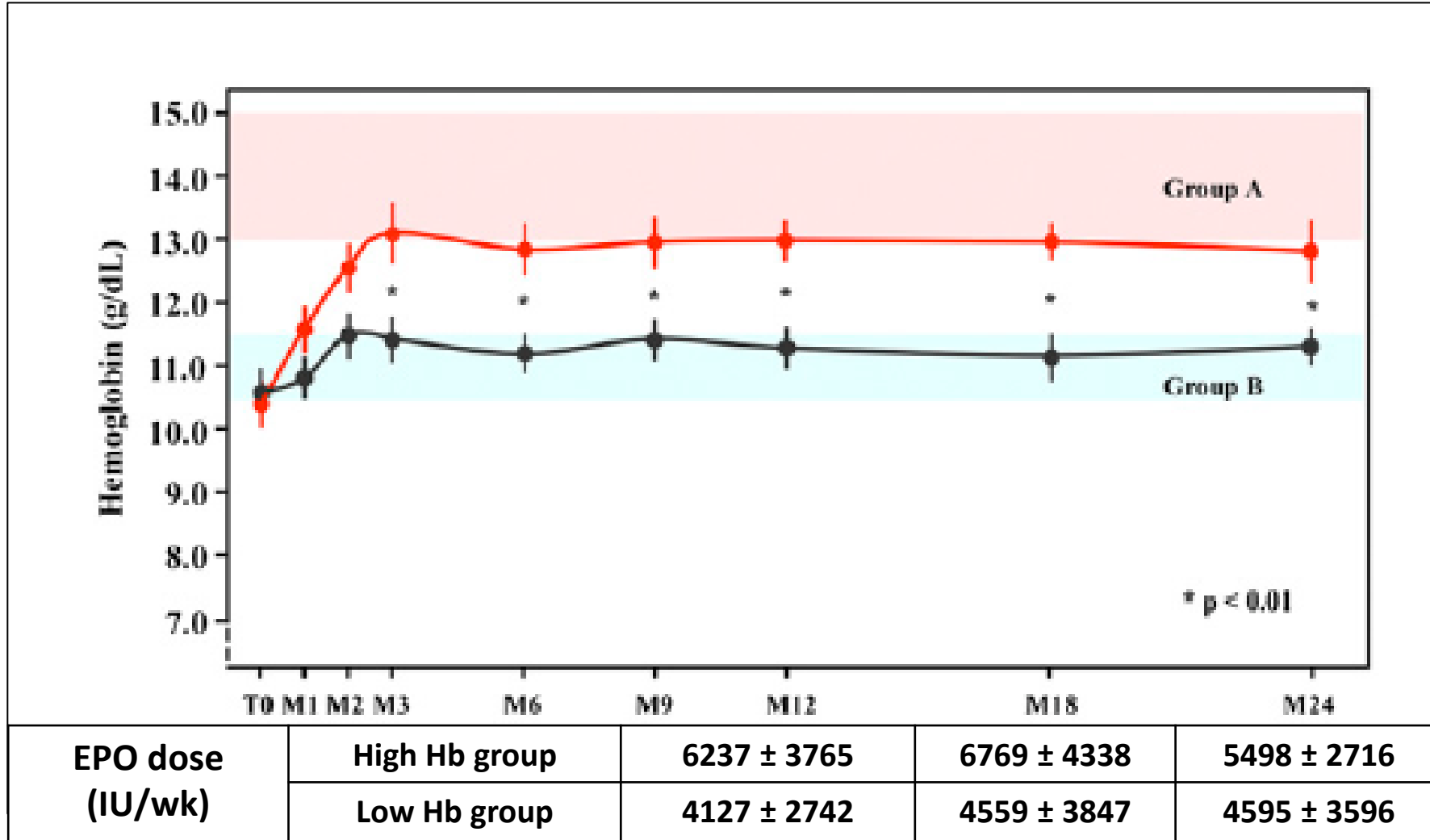
Meta-analysis: ESA in Patients With CKD (low vs. high target Hb)

Conclusion: Targeting higher hemoglobin levels in CKD **increases risks for stroke, hypertension, and vascular access thrombosis** and **probably increases risks for death, serious cardiovascular events, and end-stage renal disease.** The mechanisms for harm remain unclear, and meta-analysis of individual-patient data and trials on fixed ESA doses are recommended to elucidate these mechanisms.

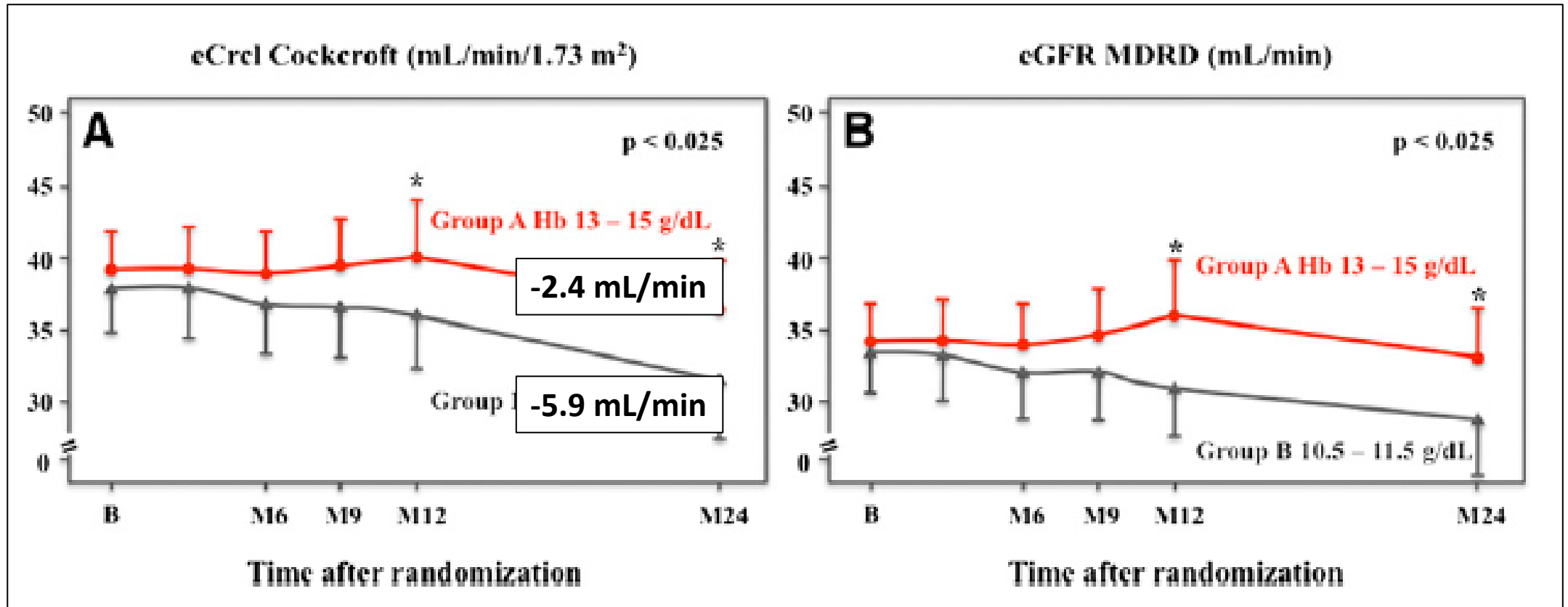
Correction of Postkidney Transplant Anemia Reduces Progression of Allograft Nephropathy



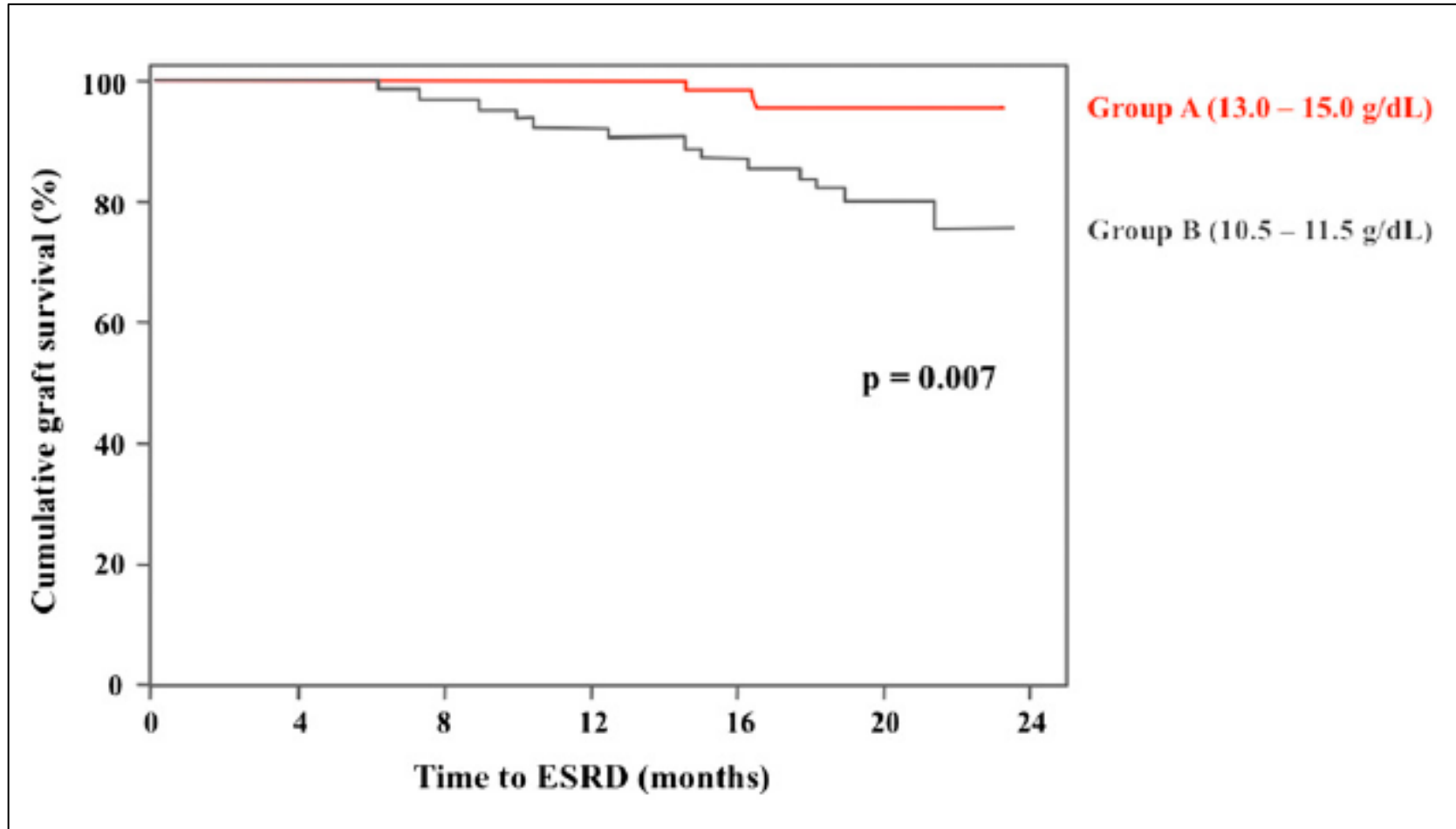
Correction of Postkidney Transplant Anemia Reduces Progression of Allograft Nephropathy



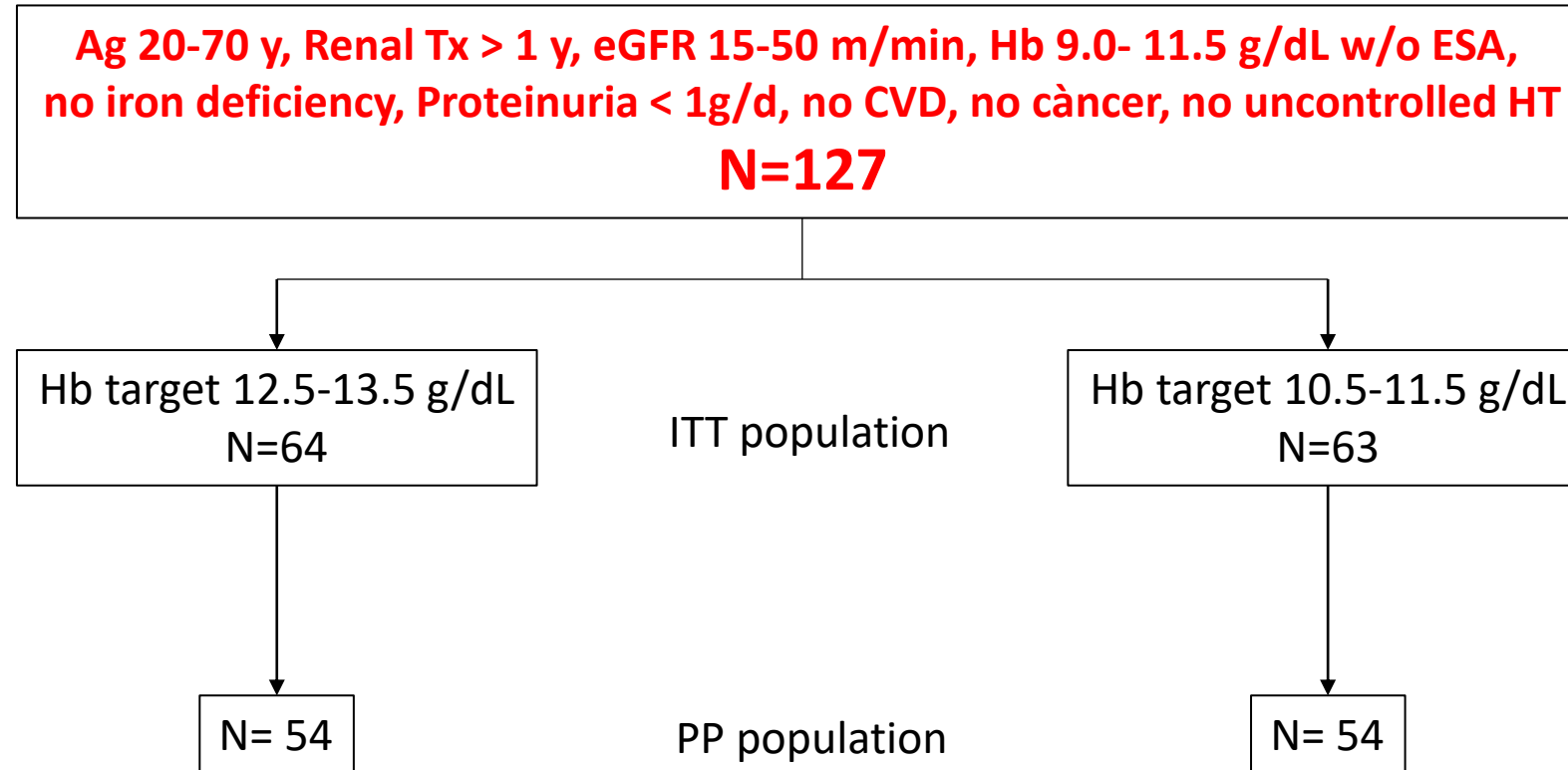
Correction of Postkidney Transplant Anemia Reduces Progression of Allograft Nephropathy



Correction of Postkidney Transplant Anemia Reduces Progression of Allograft Nephropathy



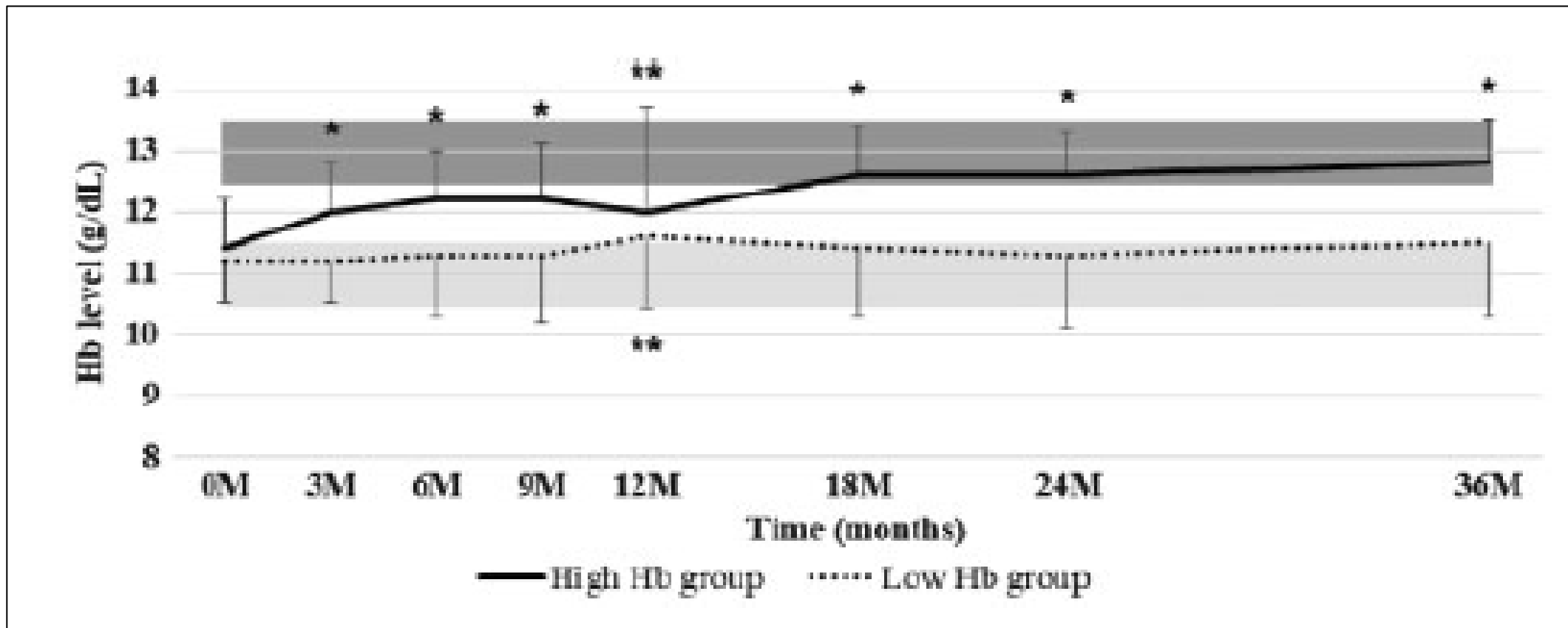
The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial



The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial

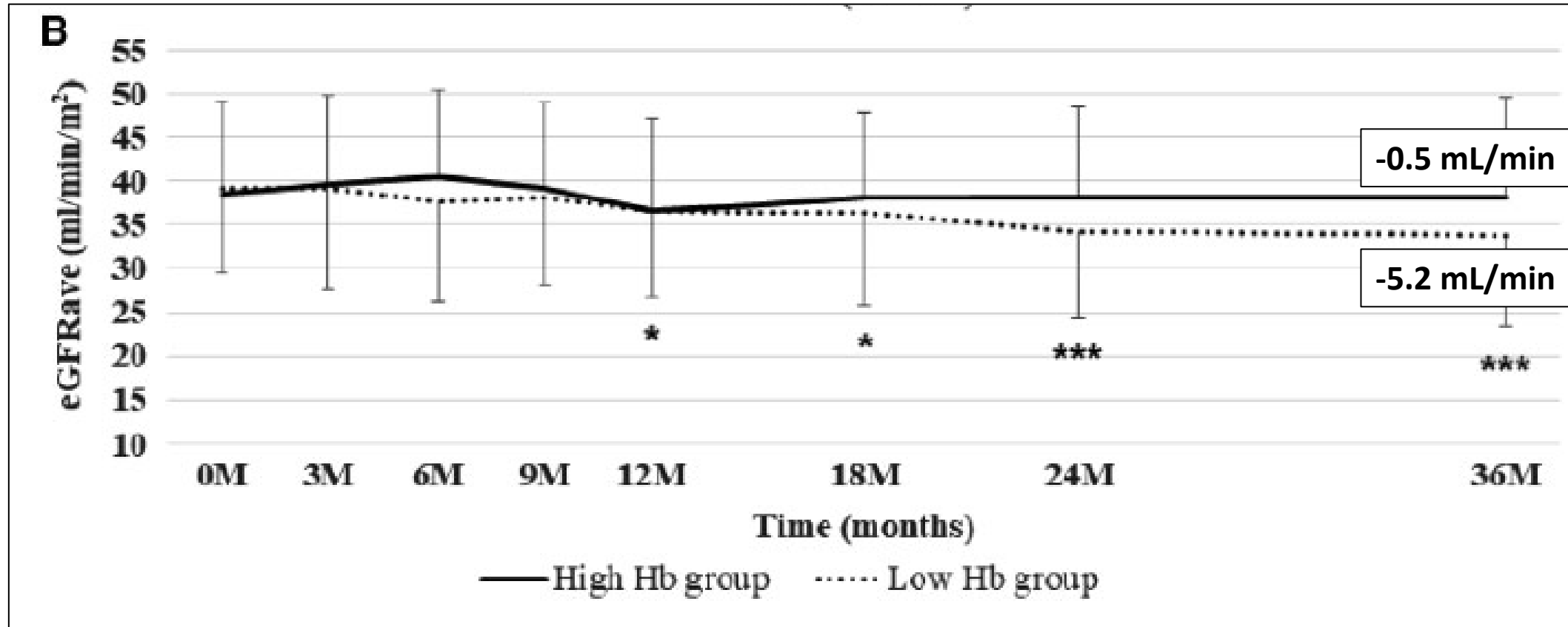
	High Hb group (<i>n</i> = 64)	Low Hb group (<i>n</i> = 63)
Male sex, <i>n</i> (%)	31 (48.4)	33 (52.4)
Age, years	47.4 ± 11.1	48.5 ± 13.0
Duration after KTx, months	119.9 ± 96.2	106.6 ± 103.2
Laboratory examinations		
Hemoglobin, g/dL	11.4 ± 0.7	11.2 ± 0.7
Serum creatinine, mg/dL	1.59 ± 0.42	1.59 ± 0.46
Cystatin C, mg/L	1.83 ± 0.44	1.82 ± 0.49
eGFR _{cre} , mL/min/1.73 m ²	34.9 ± 8.9	36.3 ± 9.5
Ferritin, ng/mL	92 (63–129)	84 (56–143)
TSAT, %	33.4 ± 11.2	32.1 ± 13.1
Immunosuppressive drugs		
Cyclosporine use, <i>n</i> (%)	54 (84.3)	54 (85.7)
Tacrolimus use, <i>n</i> (%)	10 (15.6)	9 (14.3)
Mycophenolate mofetil use,	46 (71.9)	44 (69.8)
Antihypertensive drugs		
Angiotensin II receptor blocker use, <i>n</i> (%)	49 (76.6)	45 (71.4)

The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial

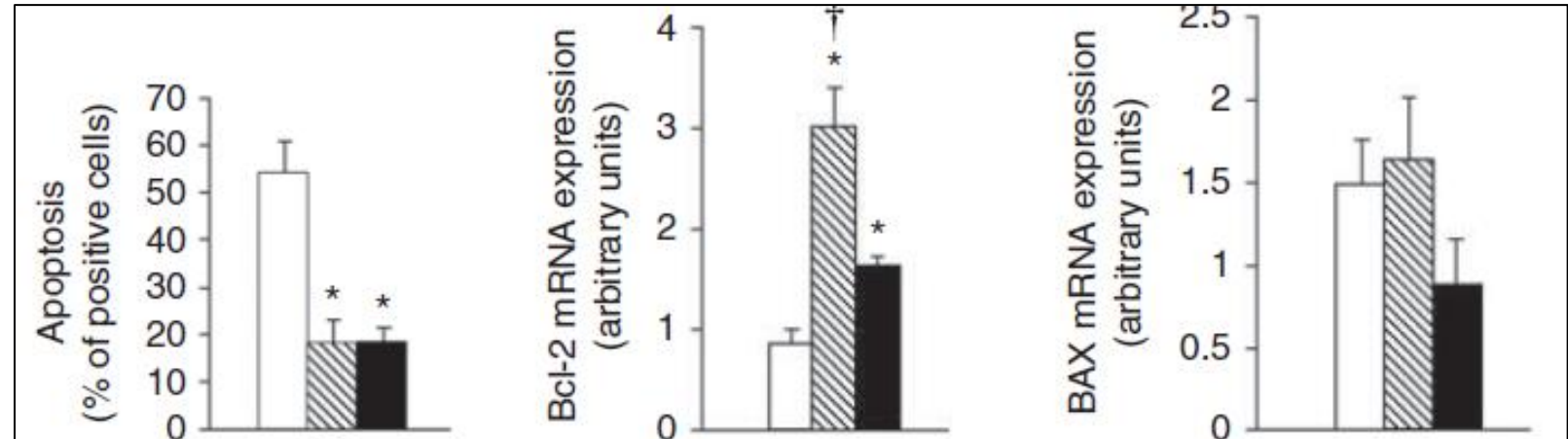
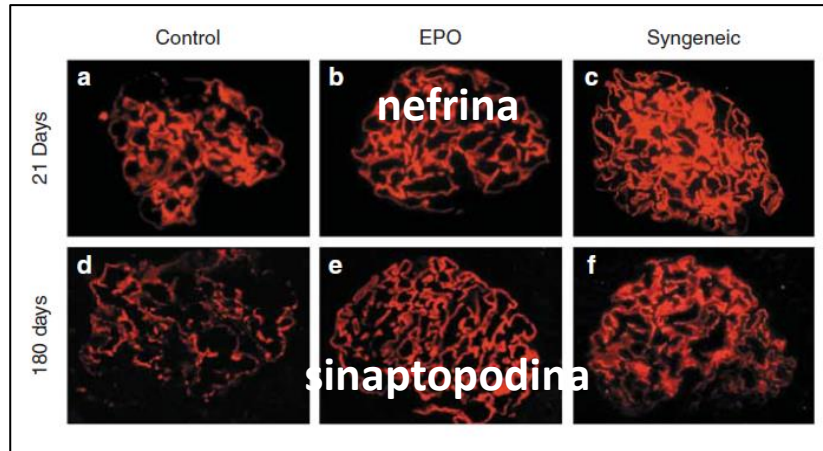
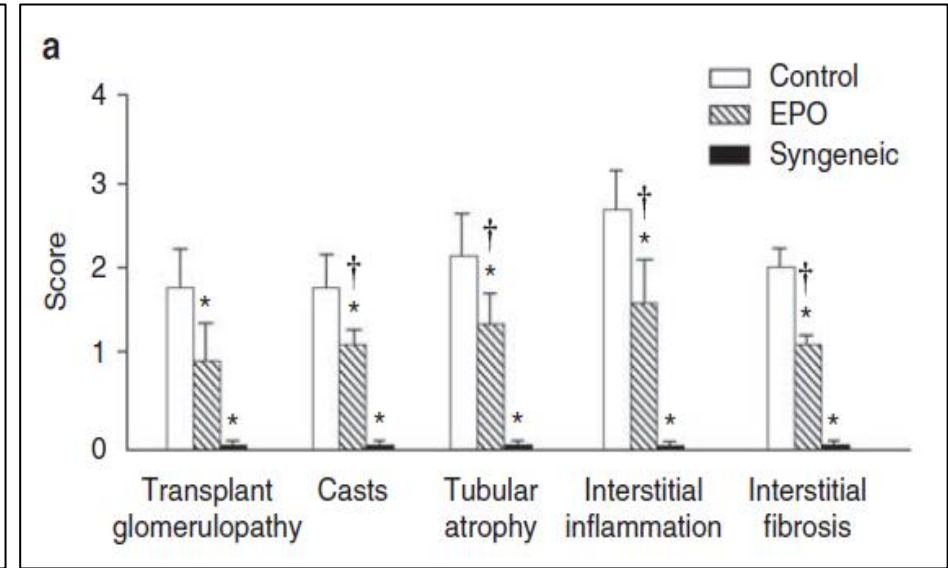
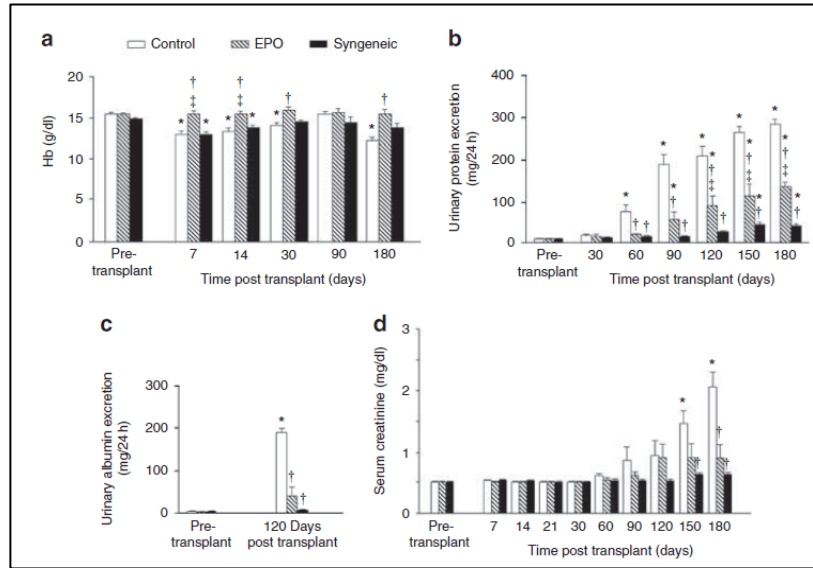
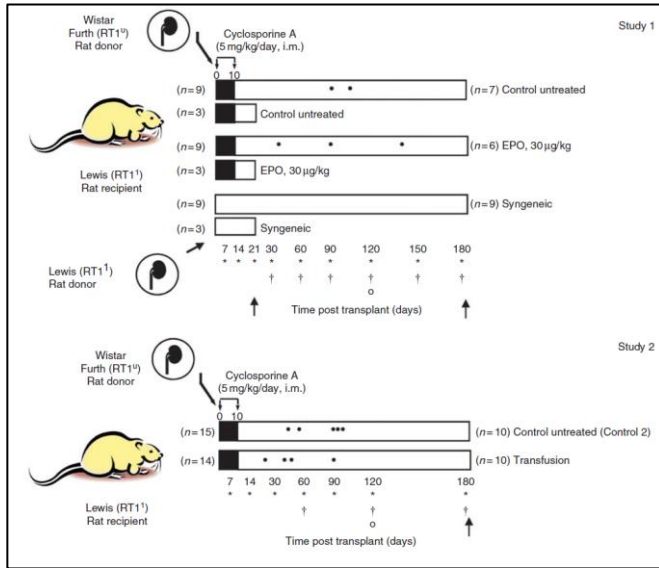


ESA dose ($\mu\text{g}/\text{month}$)	High Hb group	75.8 ± 41.4	65.3 ± 40.0	70.6 ± 38.6
	Low Hb group	39.2 ± 34.8	30.7 ± 34.5	39.8 ± 54.2

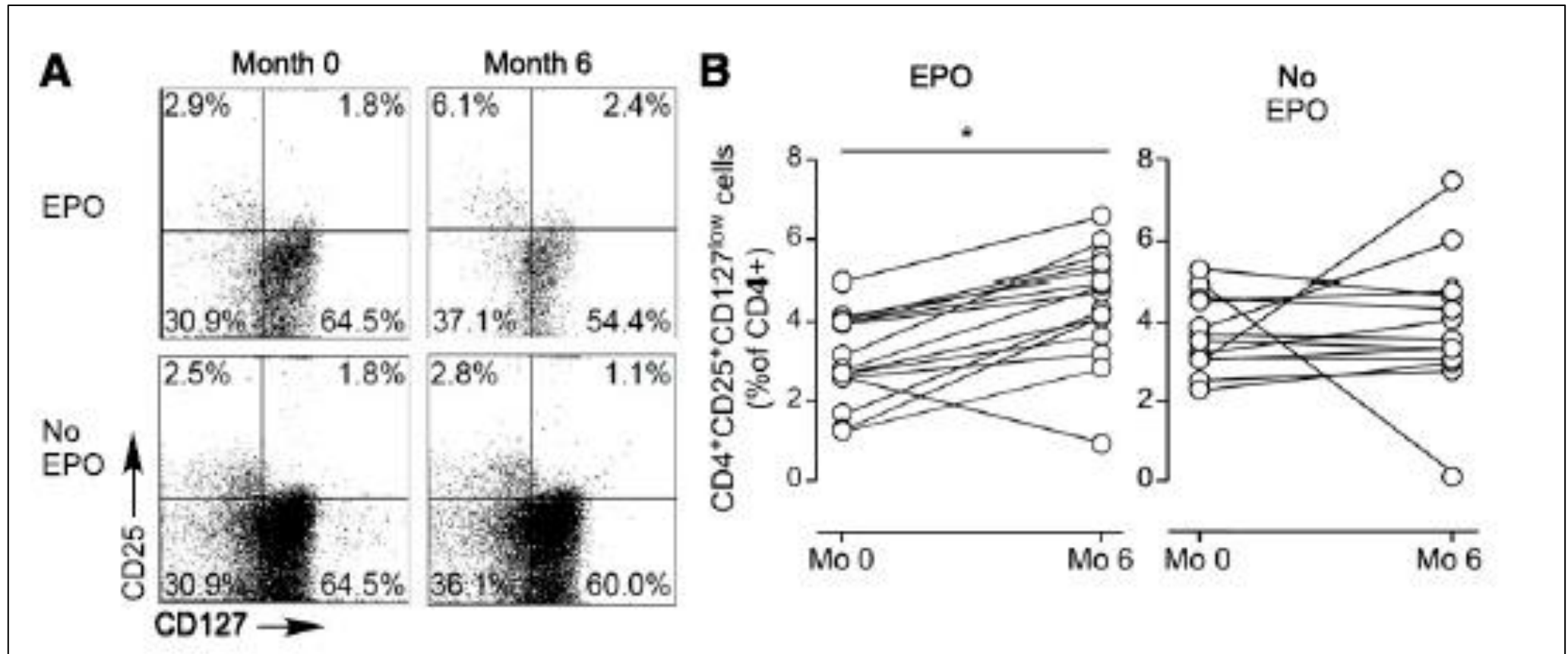
The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial



Erythropoietin, but not the correction of anemia alone, protects from chronic kidney allograft injury



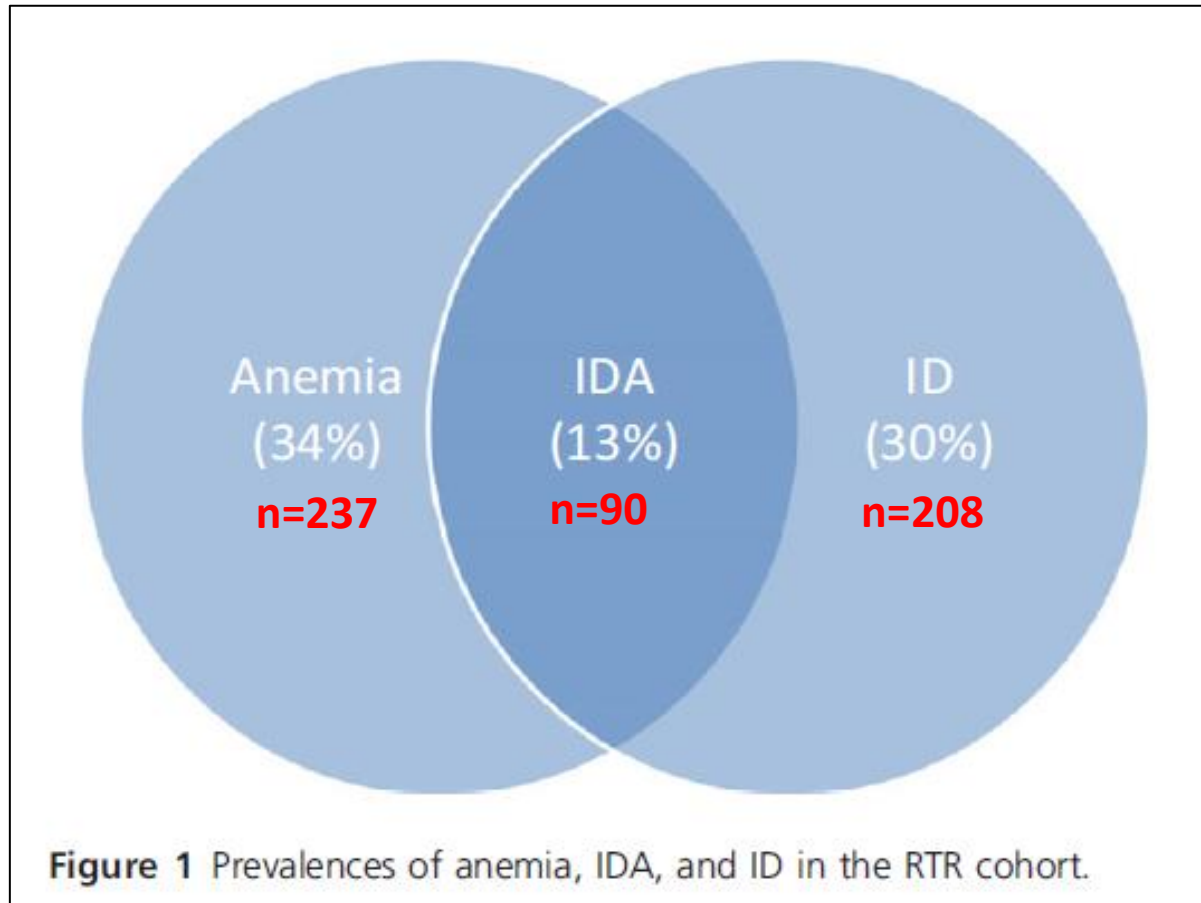
Erythropoietin Receptor-Mediated Molecular Crosstalk Promotes T Cell Immunoregulation and Transplant Survival



Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients

Groningen (Países Bajos), TR > 1 año, adultos, 2008-2011

n=700



Anemia. Hb < 13 g/dL (H); 12 g/dL (M)

ID. Iron deficiency. Ferritin < 300 and TSAT < 20%)

IDA. Iron deficiency anemia

Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients

Groningen (Países Bajos), TR > 1 año, adultos, 2008-2011

n=700

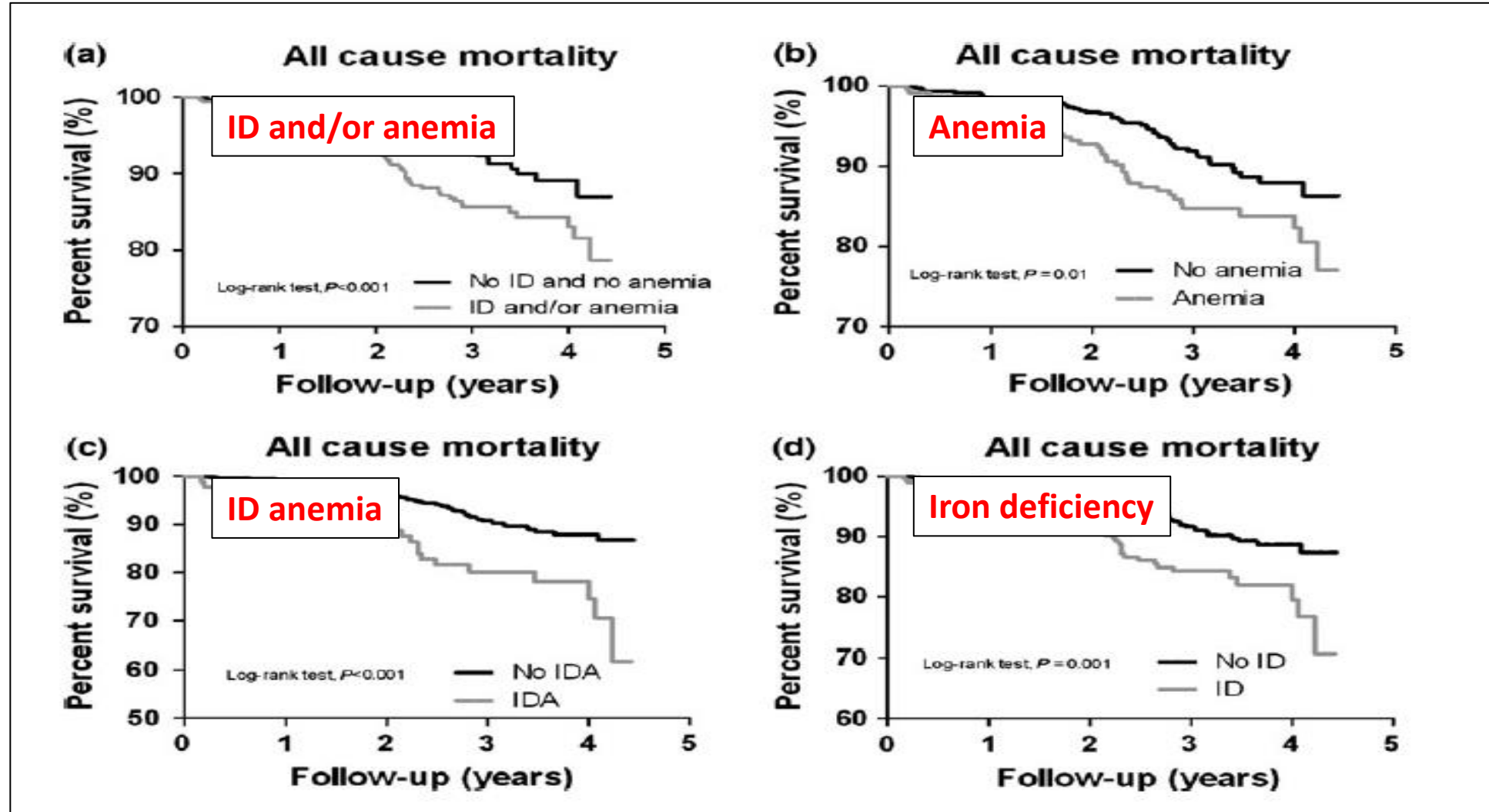
Table 1. Baseline characteristics.

Variables	Patients without anemia and without ID (n = 344)	Patients with anemia (n = 237)	Patients with IDA (n = 90)	Patients with ID (n = 208)
<i>Demographics</i>				
Age (years)	53 ± 12	53 ± 14	55 ± 13	54 ± 12
Sex (male, %)	132 (38)	131 (55)	46 (51)	99 (48)
BMI (kg/m ²)	27 ± 5	26 ± 5	27 ± 5	28 ± 5
Systolic blood pressure (mmHg)	135 ± 16	138 ± 19	140 ± 18	137 ± 17
Diastolic blood pressure (mmHg)	82 ± 10	82 ± 12	82 ± 11	83 ± 11
Time since transplantation (years)	6.4 (3.0–12.8)	4.7 (1.2–11.2)	3.7 (1.0–9.3)	4.3 (1.1–10.0)
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	58.5 ± 19.2	42.1 ± 17.8	44.6 ± 18.6	50.4 ± 19.6
Proteinuria (≥0.5 g/24 h) (%)	16	33	34	28
<i>Laboratory measurements</i>				
Hb (g/dl)	14.3 ± 1.1	11.4 ± 1.0	11.1 ± 1.0	12.7 ± 1.8
MCV (fl)	91 ± 5	90 ± 7	87 ± 7	88 ± 6
Iron (μmol/l)	18 ± 5	13 ± 6	8 ± 3	9 ± 3
Ferritin (μg/l)	156 (86–257)	97 (43–203)	37 (21–69)	46 (27–97)
TSAT (%)	31 ± 9	23 ± 12	12 ± 5	14 ± 4
NT-pro-BNP (pg/ml)	159 (72–393)	425 (197–1090)	550 (245–2299)	350 (127–1069)
hs-CRP (mg/l)	1.3 (0.6–3.5)	1.7 (0.8–4.9)	2.9 (0.8–6.5)	2.5 (1.0–6.3)

Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients

Groningen (Países Bajos), TR > 1 año, adultos, 2008-2011

n=700



Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients

Groningen (Países Bajos), TR > 1 año, adultos, 2008-2011

n=700

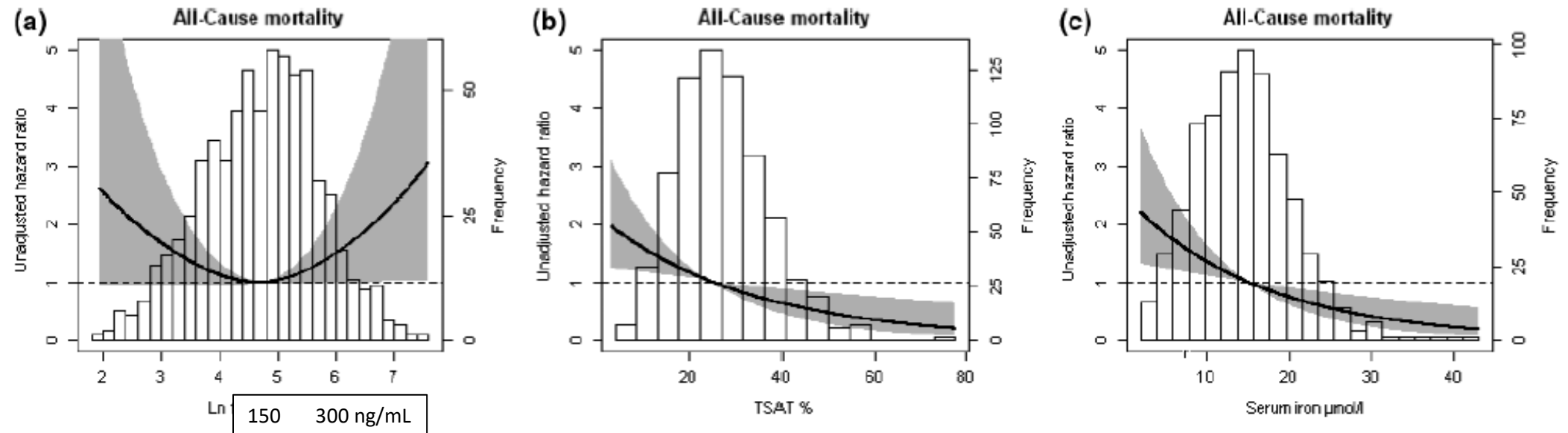


Figure 3 Associations between serum ferritin (a), TSAT (b), and serum iron (c) and risk of all-cause mortality. The line in the graph represents the risk of all-cause mortality. The gray area represents the 95% CI of the HR.

Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients

Groningen (Países Bajos), TR > 1 año, adultos, 2008-2011

n=700

Table 2. Cox proportional hazard analysis for anemia, IDA, and ID in predicting all-cause mortality.

Variable	Anemia		IDA		ID	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Univariable	1.72 (1.11–2.66)	0.02	2.44 (1.48–4.01)	<0.001	2.04 (1.31–3.16)	0.001
Model 1	1.72 (1.11–2.66)	0.02	2.09 (1.27–3.45)	0.004	1.94 (1.25–3.01)	0.003
Model 2	1.52 (0.97–2.39)	0.07	–	–	1.77 (1.13–2.78)	0.01
Model 3	1.09 (0.67–1.78)	0.73	1.67 (0.99–2.82)	0.05	1.74 (1.10–2.73)	0.02

Model 1: Adjustment for age and sex.

Model 2: Model 1 + adjustment for ID (outcome: anemia) or anemia (outcome: ID).

Model 3: Model 2 + adjustment for eGFR and proteinuria.

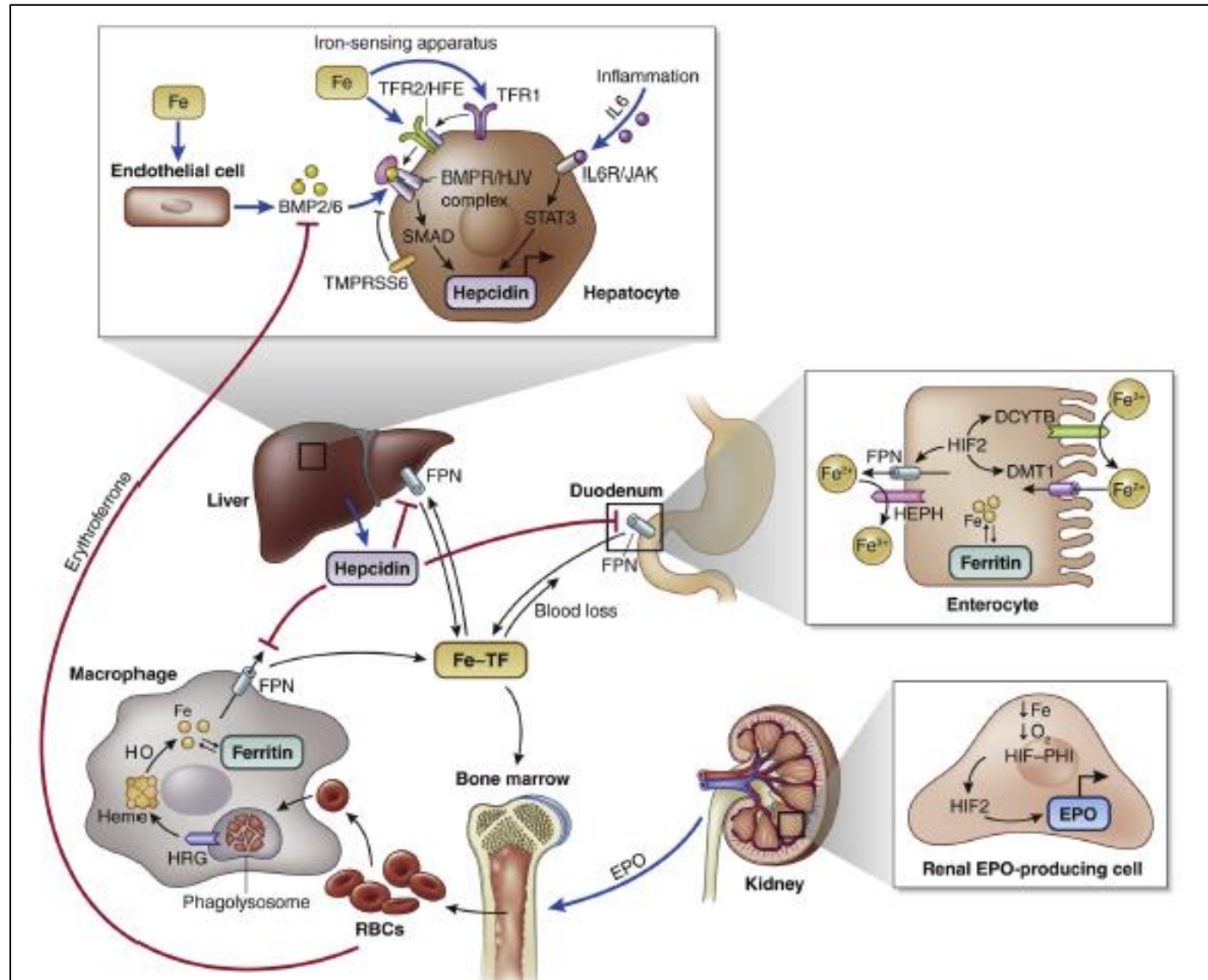
Iron deficiency, anemia, and mortality in renal transplant recipients

Groningen (Países Bajos), TR > 1 año, adultos, 2008-2011

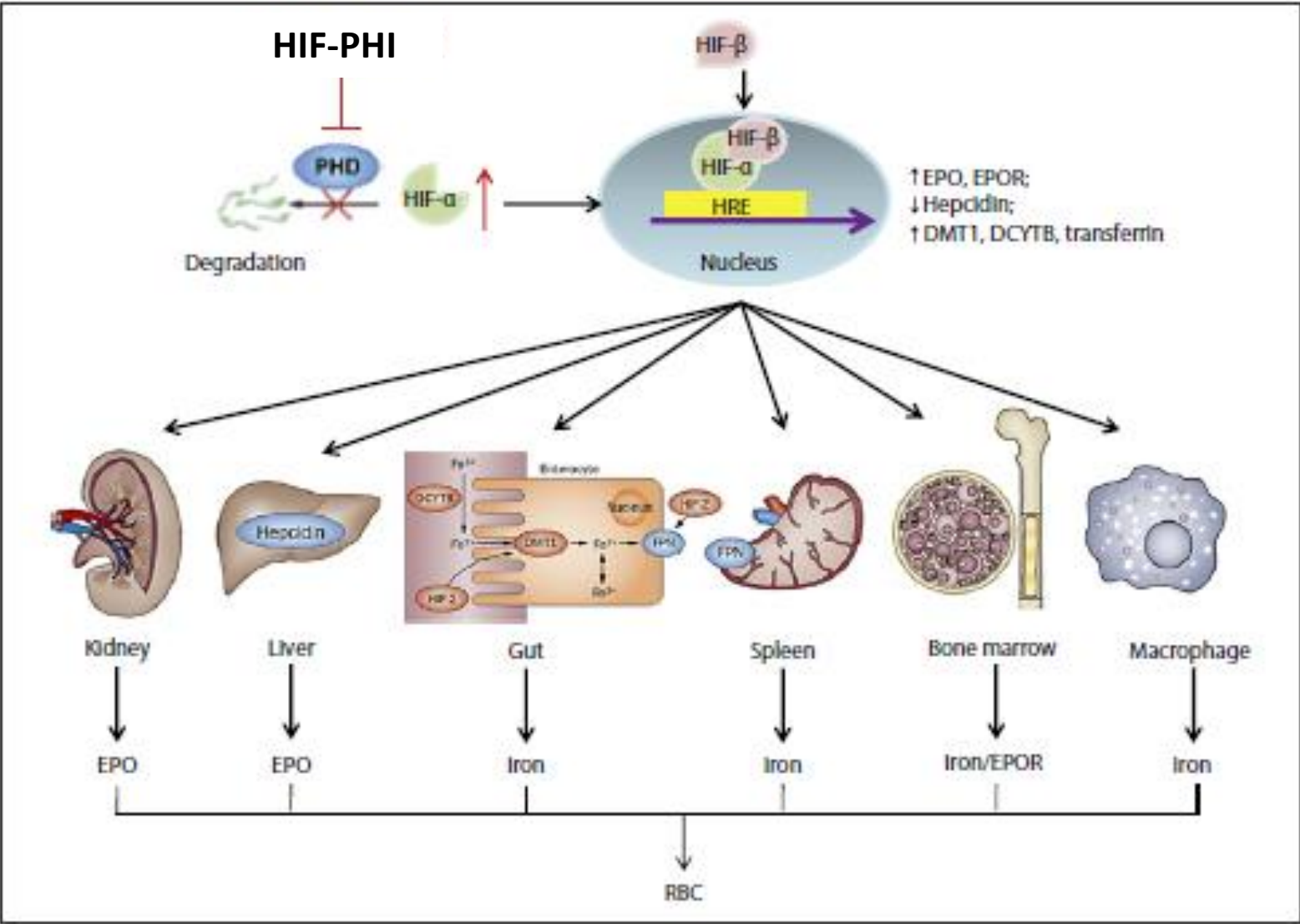
n=700

In conclusion, we are the first to show that **ID, independently of anemia, is associated with a higher risk of all-cause mortality in RTR**. Further research is needed to reveal the mechanisms through which ID leads to higher risk of all-cause mortality. Moreover, further investigation is needed to assess whether **analogue to heart failure patients**, achievement of an adequate iron status, irrespective of hemoglobin levels, **can be a possible new therapeutic target in RTR**. As ID is a relatively easily modifiable factor, **randomized controlled trials should focus on correction of ID in RTR** in an effort to improve patient survival after transplantation.

Controversies in optimal anemia management: conclusions from a KDIGO Conference



HIF, EPO, HEPCIDIN & IRON



Resumen

1. La anemia es una complicación muy prevalente en la población trasplantada renal (50% durante los primeros meses, 35% a partir del año).
2. La anemia en el postrasplante se asocia de forma independiente con el pronóstico del paciente, del injerto y con la calidad de vida.
3. El tratamiento de la anemia en el paciente trasplantado renal debe tener en cuenta los mismos factores que en otros pacientes renales. Debe asegurarse una adecuada disponibilidad del hierro (ferritina y TSAT son biomarcadores aceptables para el paciente trasplantado).
4. Diversos tratamientos que reciben los pacientes trasplantados agravan la anemia (MMF, inhibidores mTOR, IECAs/ARA2).
5. El tratamiento de la anemia con AEE (Agentes Estimuladores Eritropoyesis) es eficaz al igual que en otros pacientes renales.
6. La hemoglobina diana en la población con enfermedad renal crónica se ha definido entre 10-12 g/dL para evitar las complicaciones asociadas con dianas más elevadas, especialmente si requieren dosis de AEE elevadas. Sin embargo, en el trasplante renal hay datos que sugieren que esta diana debería ser más elevada (12-5-13.5 g/dL) para prevenir la progresión de la disfunción del injerto requiriendo para alcanzarla dosis de AEE más reducidas.
7. La ferropenia absoluta y/o funcional, independientemente de la anemia, también se ha relacionado con la supervivencia del paciente por lo que su abordaje terapéutico puede contribuir a mejorarla.