

Guía de práctica clínica (GPC) para diagnóstico y manejo de anemia en trasplante renal



Alejandro Camargo

Nefrólogo de Trasplantes

Fernando Girón

Cirujano de Trasplantes

© Colombiana de Trasplantes

Avenida Cra 30 # 47^a-74

Guía de práctica clínica (GPC)

*Para el diagnóstico y manejo de anemia en
trasplante renal*

Guía N°1

ISBN: 978-958-52239-2-9

Bogotá, Colombia

Agosto 2017

CONTENIDO

1. Objetivo	6
2. Población Objeto	6
3. Alcance	6
4. Descripción de la metodología empleada	6
5. Niveles de evidencia	7
6. Grados de recomendación	8
7. Etiología y cuadro clínico	8
8. Diagnóstico	10
9. Plan de tratamiento o manejo médico	11
10. Posibles complicaciones y su manejo	13
11. Algoritmo	14
12. Vigencia y adherencia a la guía	14
13. Conflicto de interés	15
14. Bibliografía	16

Guía de práctica clínica (GPC) para diagnóstico y manejo de anemia en trasplante renal

1. Objetivo

Establecer los lineamientos de tratamiento de la anemia en el paciente con trasplante renal.

2. Población Objeto

La guía aplica a la población adulta con trasplante de riñón.

3. Alcance

Aplica para los pacientes trasplantados de riñón en consulta externa y hospitalización.

4. Descripción de la metodología empleada

Para realizar la búsqueda bibliográfica las búsquedas fueron restringidas a los idiomas inglés y español, además se restringió la búsqueda a los últimos 10 años.

Los criterios de inclusión fueron enfermedad renal crónica, trasplante renal y anemia. Los términos de búsqueda usados fueron: "chronic kidney disease", "kidney transplantation" and "anemia", seleccionados del diccionario de terminología MeSH.

Para la información disponible se evaluó la calidad metodológica con el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) y se evaluó el contenido si estaba debidamente sustentado en evidencia científica. Finalmente, se analizó la validez de las recomendaciones, teniendo en cuenta el sistema de salud vigente, los recursos y las características de la población.

Esta guía fue realizada por un experto clínico y evaluada por los expertos clínicos de Colombiana de Trasplantes. Finalmente fue revisada por un experto metodológico previa su publicación.

5. Niveles de evidencia

I. Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.

II-1. Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.

II-2. Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.

II-3. Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.

III. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

6. Grados de recomendación

A. Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios).

B. Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios).

C. Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).

D. Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).

I. Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

7. Etiología y cuadro clínico

Anemia (1) es definida, de acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS), como un valor de hemoglobina (Hb) < 13 g/dl en hombres, < 12 g/dl en mujeres y < percentil 5 en niños.

En el paciente con trasplante, la anemia es un factor independiente de mortalidad, en la cohorte TransQol-HU (2), 938 pacientes con trasplante renal fueron seguidos durante 4 años, los pacientes con anemia presentaron mayor riesgo de pérdida del injerto (HR 2.465 CI 1.485-4.090) y mortalidad (HR 1.690 CI 1.115-2.560); mantener nivel de Hb < 9 g (dl en hombres y < 8 g/dl en mujeres se asocia a un aumento del riesgo de pérdida del injerto de 5.25 veces comparados con los que no presentan anemia (3); además, de acuerdo a la cohorte ANEMIART (4), un nivel disminuido de Hb durante el primer mes postrasplante conlleva un riesgo mayor de pérdida del injerto (por cada 1 g/dl de disminución el HR aumenta 0.72 CI 0.54-.96).

La anemia es frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica (5), muestra un aumento progresivo conforme disminuye la tasa de filtración glomerular (con TFG > 90 ml/min/1.73 m² la prevalencia es de 18.3 % y con TFG < 15 ml/min/1.73 m² la prevalencia es de 82.1% (6). Con respecto a los pacientes con trasplante renal, en el estudio descriptivo TRESAM (7) (4263 pacientes de 72 centros en 16 países) la prevalencia de anemia fue de 38.6 %.

En los pacientes con trasplante renal la etiología es diversa (8) (9), se asocia frecuentemente el uso de azatioprina (AZA), ácido mico fenólico (MPA), inhibidores mTOR, IECA / ARA II y con menor frecuencia con el uso de trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX) e inhibidores de calcineurina. AZA está asociada a anemia

macrocítica y cambios megaloblásticos en la médula ósea, MPA inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, interfiriendo con la síntesis de purinas durante la proliferación de los linfocitos, pero su efecto con la eritropoyesis no es claro, mTOR (9) aumenta la resistencia a eritropoyetina, favorece un desorden inflamatorio crónico asociado a autorregulación inadecuada de IL-10 y disminuye la absorción de hierro al aumentar el nivel de hepcidina, la microcitosis descrita en la médula ósea mejora con la suspensión de este medicamento. Los IECA / ARA II y TMP/SMX alteran la homeostasia de glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa y ácido fólico, respectivamente. De acuerdo con el análisis multivariado de la cohorte DIVAT (10), los principales factores de riesgo para anemia en el trasplante renal son: Pielonefritis (OR 1.36 CI 1.08 – 1.7 p < 0.001), uso de tratamiento de inducción (OR 1.35 CI 1.06 – 1.71) y uso de mTOR (1.92 CI 1.48 – 2.48).

8. Diagnóstico

La evaluación de los valores de Hemoglobina se realiza mensualmente (III B).

En la valoración inicial del paciente con anemia se debe realizar hemograma completo, recuento absoluto de reticulocitos, nivel de ferritina, hierro sérico, nivel de saturación de transferrina (TSAT) y nivel de ácido fólico y vitamina B 12 (11) (III B).

La evaluación de perfil de ferrocínética se debe realizar: En la evaluación inicial de anemia, cuando se sospecha depleción de reserva de hierro o cuando se está utilizando hierro (oral o parenteral) (11) (III B).

La realización de otras pruebas diagnósticas, por ejemplo: Nivel sérico de ácido fólico, nivel sérico de vitamina B 12, frotis de sangre periférica, aspirado y biopsia de médula ósea están sujetas a juicio del médico tratante (III B).

Exámenes de apoyo diagnóstico:

Variable	Inicio de tratamiento	de Metas
Hemoglobina (g/dl)	< 11 g/dl hombres < 10 g/dl mujeres	> 11.5 g/dL
Ferritina	< 100 g/L	200 – 500 g/L
TSAT (% de saturación de transferrina)	< 20 %	> 30 %

Tabla 1. Valores de referencia de variables asociadas a anemia en el trasplante renal

9. Plan de tratamiento o manejo médico

La decisión sobre la ruta de administración debe basarse en la gravedad de la deficiencia de hierro, la disponibilidad de acceso venoso, la respuesta a la terapia con hierro oral, efectos adversos

asociados a la ruta de administración, adherencia del paciente y el costo (11).

No hay diferencias en la utilización de hierro oral o parenteral (I A), por ejemplo, en el estudio de Mudge (12) et al. compararon la utilización de hierro (poli maltosa 500 mg única dosis) intravenoso vs sulfato ferroso oral (200 mg al día) sin encontrar diferencias significativas en el tiempo de resolución de la anemia (12 vs 21 días, $p = 0.32$), infecciones 20 vs 24 %, $p = 0.62$ %), requerimiento de transfusión (10 vs 18 %, $p = 0.24$ %) o efectos gastrointestinales (6 vs 12 %, $p = 0.29$ %).

Se recomienda que la ingesta de hierro sea alejada del ácido micofenólico debido a que puede disminuir la biodisponibilidad (II B).

En caso de administrar hierro parenteral se recomienda monitorizar al paciente al menos 60 minutos después de la infusión y no administrarlo en pacientes con infecciones sistémicas activas (III B).

Una vez se decide administrar eritropoyetina se deben corregir la deficiencia de hierro u otros estados inflamatorios, teniendo en cuenta los beneficios (disminución de transfusiones y corrección de síntomas asociados a anemia) con los riesgos (hipertensión, ataque cerebrovascular isquémico). Valores mayores a 11.5 g/dl deben evaluarse individualmente (11). De acuerdo con el estudio

TREAT (13) y CHOICE (14) no se recomienda mantener valor de Hb superior a 13 g/dl (11) (I A).

Con respecto al uso de agentes estimulantes de eritropoyesis (11), se recomienda iniciar con una dosis de eritropoyetina recombinante humana (EPOrh) entre 20 – 50 UI / kg / dosis con una frecuencia de tres veces por semana. Se recomienda aumentar la dosis cada 4 semanas, 20 UI / kg, máximo en tres ocasiones. En caso de alcanzar la respuesta se debe disminuir la dosis de EPOrh en un 25 %, para mantener valor deseado (II A).

Se considera que un paciente presenta refractariedad inicial al uso de EPOrh cuando la Hb no aumenta después del primer mes de tratamiento, refractariedad subsecuente al uso de EPOrh cuando a pesar de utilizar dosis ajustada al peso de EPOrh se requieren al menos dos aumentos de dosis para mantener Hb estable (11).

En caso de refractariedad a EPOrh se deben considerar el uso de análogos de eritropoyetina como darbepoetina alfa, dosis inicial de 0.75 mcg/kg/cada 2 semanas SC o metoxipolietilenglicolepoetina beta, dosis inicial de 1.2 mcg/kg/cada 4 semanas SC (II A). El inicio de estos medicamentos debe aprobarse en junta médica.

10. Posibles complicaciones y su manejo

La principal complicación en el manejo del paciente trasplantado de riñón con dislipidemia es la aparición de alteraciones

cardiovasculares. El manejo del tratamiento hipolipemiante debe ser individualizado caso a caso y tendrá como objetivo principal cuidar la sobrevida del paciente.

11. Algoritmo

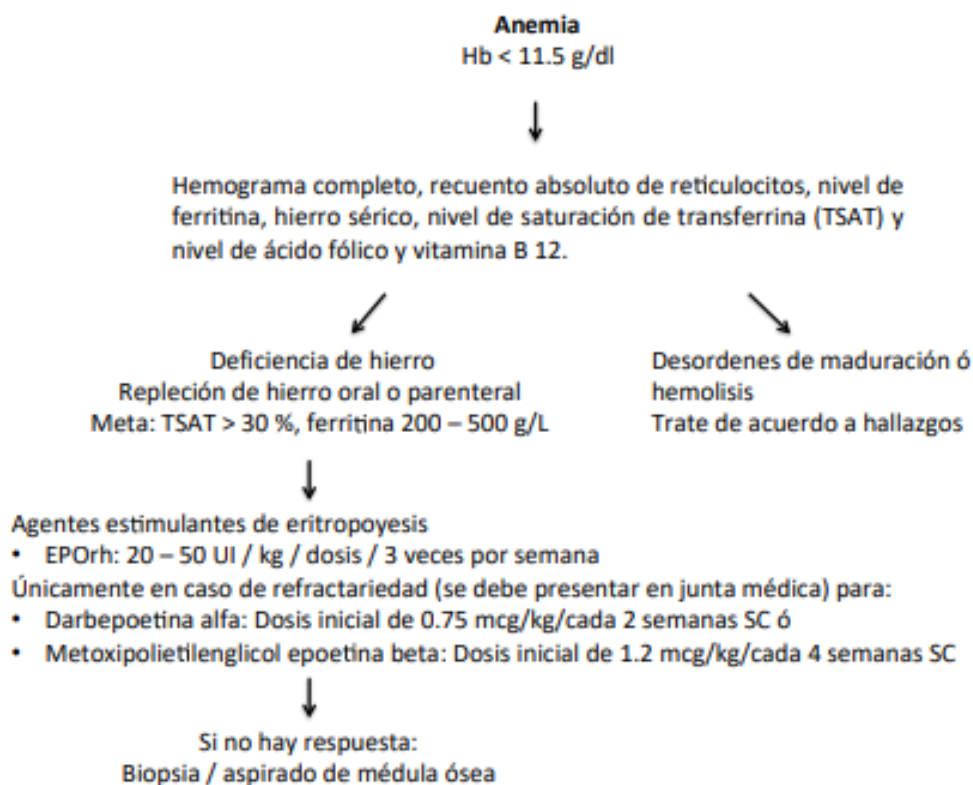


Figura 1. Algoritmo de Anemia en trasplante renal. Elaboración propia

12. Vigencia y adherencia a la guía

La vigencia es de cinco años a partir de la fecha de aprobación y la calificación de la calidad de la guía se hará de acuerdo con la metodología definida en convenio con la IPS Trasplantadora. Se actualizará cada vez que sea necesario.

Es importante puntualizar que el seguimiento a la adherencia de la guía se hará de la siguiente manera:

- Divulgación de la guía con los grupos de especialistas. (Documentación que constate la divulgación)
- Evaluación de la adherencia a guía, mediante revisión de las historias clínicas de pacientes con esta patología por medio del programa de auditoria de la institución.

13. Conflicto de interés

No hay ningún conflicto de interés en el desarrollo de la guía.

14. Bibliografía

1. Bromberg JS, Fairchild RL, Feng S, Kaplan B, Barr ML, Grady JO, et al. Supplement 3 • vol 9 • 2009. 2009;9.
2. 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* [Internet]. 2007;7(4):818–24. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med4&AN=17391125>
3. Jones H, Talwar M, Nogueira JM, Ugarte R, Cangro C, Rasheed H, et al. Anemia After Kidney Transplantation; Its Prevalence, Risk Factors, and Independent Association With Graft and Patient Survival. *Transplant J* [Internet]. 2012;93(9):923–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landi ngpage&an=00007890-201205150-00012>
4. Pascual J, Jiménez C, Franco A, Gil M, Obrador-Mulet AR, Gentil MÁ, et al. Early-Onset Anemia After Kidney Transplantation Is an Independent Factor for Graft Loss. *Transplant J* [Internet]. 2013;96(8):717–25. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landi ngpage&an=00007890-201310270-00007>
5. Gorostidi M, Santamaría R, Alcizar R, Fernandez-Fresnedo G, Galcerón JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2014;34(3):302–16.

6. Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, Albuminuria, and Complications of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011;22(12):2322–31. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/22/12/2322.abstract>
 7. 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.
 8. Yabu JM, Winkelmayr WC. Posttransplantation anemia: Mechanisms and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1794–801.
- Reindl-Schwaighofer R, Oberbauer R. Blood disorders after kidney transplantation. *Transplant Rev* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;28(2):63–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2013.10.001>
10. Szwarc I, Giral M, Souillou J, Legendre C, Kreis H, Kamar N, et al. Influence of Anemia on Patient and Graft Survival After Renal Transplantation : Results From the French DIVAT Cohort. 2014;97(2):168–75.
 11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* [Internet]. 2012;2(4):279–335. Available from: <http://kdigo.org/home/guidelines/anemia-in-ckd/>
 12. Mudge DW, Tan K-S, Miles R, Johnson DW, Badve S V., Campbell SB, et al. A Randomized Controlled Trial of Intravenous or Oral Iron for Posttransplant Anemia in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2012;93(8):822–6.

13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Guidetti D, Larrue V, et al. New England Journal. Stroke. 2008;1317–29.
14. Fonslow BR, Stein BD, Webb KJ, Xu T, Choi J, Kyu S, et al. NIH Public Access. 2013;10(1):54–6.
15. Capellà Vilurbina N, Solé Solanellas C. Cuidados de enfermería a un paciente trasplantado. Rev la Soc Española Enfermería Nefrológica. 2010;13(1):86–9.