

Anemia crónica en el trasplante cardiaco. Prevalencia, factores predisponentes y significado pronóstico

Guillermo C. Cursack^{a,c}, María G. Crespo-Leiro^a, María J. Paniagua-Martín^a, Javier Muñiz^b, Carmen Naya^a, Zulaika Grille^a, José A. Rodríguez^a, Raquel Marzoa^a, Eduardo Barge^a, Ramón Ríos^a, Francisco Estévez^a, José J. Cuenca^a, Alberto Juffé-Stein^a y Alfonso Castro-Beiras^a

^aÁrea del Corazón. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

^bInstituto de Ciencias de la Salud. Universidad de La Coruña. A Coruña. España.

^cBeca de Cardiología-BBVA. Fundación Carolina. Instituto Cardiovascular de Rosario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Introducción y objetivos. La información disponible sobre anemia crónica (AC) en pacientes con trasplante cardiaco (TC) es escasa y discordante. Nuestro objetivo fue estudiar la prevalencia de AC en pacientes post-TC, factores predisponentes de AC a 12 meses y su significado pronóstico a medio y largo plazo.

Métodos. Análisis retrospectivo de pacientes con TC entre 1991 y 2005 (n = 457). AC fue definida como hemoglobina < 12 g/dl.

Resultados. La prevalencia de AC post-TC fue del 75,5% a 1 mes, el 31% a los 12 meses y el 26,2% a los 120 meses, significativamente más prevalente en mujeres que en varones. Factores predisponentes de AC a 12 meses: insuficiencia renal crónica (IRC) leve-moderada (creatinina > 1,5 mg/dl) (*odds ratio* [OR] = 2,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,5-5); sexo femenino (OR = 6,4; IC del 95%, 3,1-13,2), e inmunosupresión con micofenolato mofetilo (MMF) respecto a azatioprina (OR = 2,6; IC del 95%, 1,4-4,8). La prevalencia de AC 1 año tras el TC no se relacionó con el sexo del donante, la edad del receptor, la cardiopatía del receptor, la diabetes mellitus, el rechazo leve o moderado del injerto ($\geq 3A$), infección por citomegalovirus o tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. Tener AC a 1 año del TC no supuso diferencias en la supervivencia a largo plazo (tiempo de vida medio con AC, 11,5 años y sin AC, 13 años) ni en la supervivencia actuarial.

Conclusiones. La AC post-TC es un problema frecuente que mejora con el tiempo y el tratamiento. La IRC, el sexo femenino y la inmunosupresión con MMF predisponen a AC a los 12 meses del TC. Tener AC no parece influir en la supervivencia a largo plazo.

Palabras clave: *Trasplante cardiaco. Anemia. Complicaciones tras trasplante cardiaco. Insuficiencia cardiaca.*

Chronic Anemia in Heart Transplant Patients: Prevalence, Predisposing Factors and Prognostic Significance

Introduction and objectives. Data on chronic anemia following heart transplantation (HT) are scarce and contradictory. Our aims were to determine the prevalence of chronic anemia after HT, to identify predisposing factors for the condition at 12 months, and to evaluate its influence on medium-term and long-term survival.

Methods. Retrospective analysis of patients who underwent HT between 1991 and 2005 (n=457). Chronic anemia was defined as a hemoglobin level <12 g/dL.

Results. The prevalence of post-HT chronic anemia was 75.5% at 1 month, 31% at 12 months, and 26.2% at 120 months. The condition was significantly more prevalent among women than men. Predisposing factors for chronic anemia 1 year post-HT were mild-to-moderate chronic renal failure (i.e., creatinine level >1.5 mg/dL; odds ratio [OR]=2.8; 95% confidence interval [CI], 1.5–5.0), female sex (OR=6.4; 95% CI, 3.1–13.2), and immunosuppression with mycophenolate mofetil compared with azathioprine (OR=2.6; 95% CI, 1.4–4.8). The prevalence of chronic anemia 12 months after HT was independent of the donor's sex, the recipient's age, the etiology of the recipient's heart failure, diabetes mellitus, mild-to-moderate graft rejection, cytomegalovirus infection, and angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. The presence of chronic anemia 12 months after HT did not influence either long-term survival (mean, 11.5 years with chronic anemia vs. 13.0 years without) or actuarial survival.

Conclusions. Post-HT chronic anemia is common, but improves with time and treatment. Predisposing factors for the condition 1 year post-HT include chronic renal failure, female sex, and immunosuppression with mycophenolate mofetil. The presence of chronic anemia does not appear to influence long-term survival.

Key words: *Heart transplantation. Anemia. Post-heart transplantation complications. Heart failure.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Red Cardiovascular RECAVA, Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dra. M.G. Crespo-Leiro.
Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
As Xubias, s/n. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: mcrelei@canalejo.org

Recibido el 6 de febrero de 2007.

Aceptado para su publicación el 30 de julio de 2007.

ABREVIATURAS

AC: anemia crónica.
 Hb: hemoglobina.
 IRC: insuficiencia renal crónica.
 MMF: micofenolato mofetilo.
 TC: trasplante cardiaco.

INTRODUCCIÓN

La anemia crónica (AC) es una complicación frecuente tras el trasplante cardiaco (TC), al igual que tras el trasplante de otros órganos sólidos como riñón, hígado o pulmón¹⁻⁴. La prevalencia es variable, y se han descrito cifras entre el 0¹ y el 91,6%⁵. Esta enorme discrepancia en la literatura puede tener relación con diferencias en los valores de hemoglobina (Hb) para definir anemia, en el tiempo de evolución tras el TC evaluado, en el protocolo de inmunosupresión o en el manejo de la anemia post-TC.

La etiología de la anemia del post-TC no es bien conocida, aunque parece ser multifactorial^{1,5,6}; entre las causas propuestas figuran la inmunosupresión (en especial los fármacos antiproliferativos)⁷, el sangrado perioperatorio, la reducción en la absorción intestinal de nutrientes (hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico), la insuficiencia renal con déficit en la producción de eritropoyetina⁸ (como consecuencia del síndrome cardiorenal de la insuficiencia cardiaca avanzada previa al TC y/o nefrotoxicidad de algunos inmunosupresores, principalmente los inhibidores de la calcineurina⁹), una respuesta inadecuada a la eritropoyetina endógena, extracciones sanguíneas frecuentes, infecciones virales y el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA). Asimismo, el tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que con frecuencia reciben estos pacientes y, ocasionalmente, con anticoagulantes, en ocasiones puede favorecer la persistencia de la anemia por sangrado oculto.

Según Müller et al⁶, la concentración de hemoglobina en el primer año tras el TC tiene significado pronóstico a largo plazo, aunque esta observación no ha sido reproducida en otros estudios⁵.

Finalmente, no hay consenso sobre el tratamiento y la prevención de la anemia post-TC, por lo que el manejo es diferente en cada centro, y por lo general se utilizan medidas extrapoladas de estudios de manejo de la anemia en insuficiencia cardiaca o en insuficiencia renal^{10,11}.

El objetivo de nuestro estudio ha sido mejorar el conocimiento de la AC post-TC, analizar la prevalencia de anemia al alta y a 1, 3, 6, 12, 24, 60 y 120 meses tras el TC, evaluar los factores predisponentes de AC a 1 año del TC y determinar su significado pronóstico a medio y largo plazo.

MÉTODOS**Pacientes**

Se trata de una cohorte de pacientes consecutivos con TC, en el Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de La Coruña, entre enero de 1991 y marzo de 2005 (n = 481). Los pacientes entraron en la cohorte el día del TC, con seguimiento hasta marzo de 2006 o hasta su fallecimiento si éste ocurrió antes.

Las características demográficas se muestran en la tabla 1. Se excluyó a los pacientes menores de 16 años (n = 24).

Hemoglobina

Se recogieron de forma retrospectiva las concentraciones de hemoglobina disponibles en diferentes momentos post-TC: al alta y a 1, 3, 6, 12, 24, 60 y 120 meses tras el TC. Se definió anemia como Hb < 12 g/dl tanto en varones como en mujeres^{8,11}. En el postoperatorio inmediato, los pacientes recibieron transfusión de concentrados de hematíes si presentaban anemia sintomática o Hb < 6 g/dl^{12,13}.

Otros parámetros de laboratorio

La insuficiencia renal crónica (IRC) fue considerada leve si la creatinina sérica estaba entre 1,5 y 2,49 mg/dl; moderada si la creatinina sérica era ≥ 2,5 mg/dl sin necesidad de diálisis ni trasplante renal, y severa si los pacientes requerían diálisis o trasplante renal⁹.

Protocolo de profilaxis y tratamiento del citomegalovirus

Se realizó profilaxis durante las 4 semanas post-TC, con ganciclovir intravenoso inicialmente y posteriormente con valganciclovir oral. En adelante se realizó monitorización mediante antigenemia de citomegalovirus (CMV) y terapia anticipada según protocolo descrito¹⁴.

Inmunosupresión

La inmunosupresión basal se ha ido modificando con el tiempo. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción, que de 1991 a 2000 fue con muromonab-CD₃ (OKT3) (5 mg/día; media, 4 dosis/paciente). En 2000 se empezó a utilizar basiliximab (2 dosis de 20 mg, días 0 y 4 post-TC) en algunos pacientes y desde 2002, el basiliximab (y ocasionalmente daclizumab) ha reemplazado totalmente al OKT3.

La inmunosupresión basal desde 1991 hasta abril de 1998 se hizo con ciclosporina (CsA), azatioprina (AZA) y prednisona. En 1995 se introdujo el micofenolato mofetilo (MMF) como tratamiento de rescate en sustitución de AZA, y en 1998 éste reemplazó a la AZA en la inmunosupresión basal. En noviembre de

1997 se introdujo el tacrolimus en sustitución de la CsA como tratamiento de rescate o por efectos adversos a la CsA¹⁵.

Los episodios de rechazo agudo (biopsia endomiocárdica con grado $\geq 3A$ o 2R ISHLT¹⁶) se trataron con bolos de 250 mg a 1 g de metilprednisolona/día, durante 3 días. Si el rechazo era persistente y/o conlleva deterioro hemodinámico, se utiliza OKT3 y/o timoglobulina. En el rechazo mediado por anticuerpos (humoral), además de bolos de esteroides, se realizaron plasmaféresis seriadas y en ocasiones se administró rituximab.

Otros tratamientos

La profilaxis y el tratamiento de la anemia ferropénica, desde el post-TC inmediato hasta la normalización de la concentración de hemoglobina en sangre, se realizó en todos los pacientes con sulfato ferroso 80 mg y ácido fólico 350 μg (Tardyferon®). En caso de sospecha de mala absorción del hierro oral y una vez descartadas las pérdidas digestivas y las neoplasias, se administró hierro-sacarosa intravenoso (Venofer®) en dosis de carga y mantenimiento. Los pacientes con anemia e IRC moderada con depósitos de hierro normales (hierro, 59-158 $\mu\text{g}/\text{dl}$; ferritina, 30-400 ng/dl ; saturación de transferrina, 20%-55%) son tratados con eritropoyetina recombinante humana o darbepoetina alfa (Aranesp®)⁷.

Además, se trató a los pacientes con protectores gástricos (ranitidina u omeprazol), diuréticos en caso de sobrecarga hídrica, antihipertensivos (IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II], bloqueadores alfa, antagonistas del calcio), aspirina, calcio, vitamina D y estatinas (pravastatina, atorvastatina, fluvastatina o simvastatina).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas analizadas fueron expresadas con media y desviación típica, y la comparación de grupos fue evaluada con la prueba de la t de Student. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, y las comparaciones se evaluaron mediante la prueba de la χ^2 . Los valores de hemoglobina tenían distribución normal. La asociación entre anemia y factores predisponentes a esta afección (edad y sexo del receptor y del donante, inmunosupresión inicial con AZA frente a MMF, diabetes mellitus a 12 meses del TC, incidencia de rechazo leve o moderado del injerto [$\geq 3A$], tratamiento con IECA o IRC leve o moderado) fue examinada mediante modelos logísticos condicionales. El análisis multivariable de factores relacionados con la supervivencia se llevó a cabo por regresión proporcional de Cox, ajustando por variables clínicamente seleccionadas como edad y sexo del receptor, insuficiencia renal e inmunosupresión con AZA frente a MMF.

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 14.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. El estudio se ha realizado cumpliendo la ley de protección de datos personales y de acuerdo con las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

RESULTADOS

La media de edad de los 457 pacientes incluidos en el estudio en el momento del TC fue de $55 \pm 10,7$ años, y 383 (83,8%) eran varones. La cardiopatía que motivó el TC fue isquémica en el 42,2%, miocardiopatía dilatada idiopática en el 41,1%, valvular en el 9,8% y de otro tipo en el 6,9% (tabla 1). El 15,3% de los receptores ($n = 70$) tenían 65 o más años en el momento del TC y el 32,8%, creatinina $\geq 1,5$ mg/dl .

El número de valores de Hb incluidos en el análisis fueron: 334 al alta, 339 al mes, 333 a los 3 meses, 326 a los 6 meses, 324 a los 12 meses, 317 a los 24 meses, 215 a los 60 meses y 66 a los 120 meses.

Prevalencia de anemia crónica

La prevalencia de anemia en los primeros meses post-TC fue elevada, del 90,5% al alta hospitalaria y del 75,5% al mes de la cirugía (fig. 1). Durante el primer año tras el TC, la prevalencia de AC disminuyó progresivamente, aunque de forma más significativa en varones que en mujeres, con una diferencia estadísticamente significativa a los 6, 12, 24 y 60 meses (el 33,5 frente al 55,2%; el 24,9 frente al 58,6%; el 25,9 frente al 49,1%, y el 17,8 frente al 47,1%, respectivamente). En el post-TC tardío, la prevalencia de anemia

TABLA 1. Datos demográficos de los pacientes (n = 457)

Sexo	
Varones	383 (83,8%)
Mujeres	74 (16,2%)
Edad al TC (años)	$55 \pm 10,74$
Cardiopatía previa al TC	
Isquémica	193 (42,2%)
Idiopática	188 (41,1%)
Valvular	45 (9,8%)
Otras	31 (6,8%)
Inmunosupresión inicial	
CsA+AZA+prednisona	234 (51,2%)
CsA+MMF+prednisona	148 (32,4%)
CsA+everolimus+prednisona	9 (2%)
Otra	66 (14,4%)
Creatinina a 1 año (mg/dl)	$1,45 \pm 0,49$
Hb a 1 año (mg/dl)	$12,52 \pm 1,6$

AZA: azatioprina; CsA: ciclosporina; MMF: micofenolato mofetilo; TC: trasplante cardiaco.

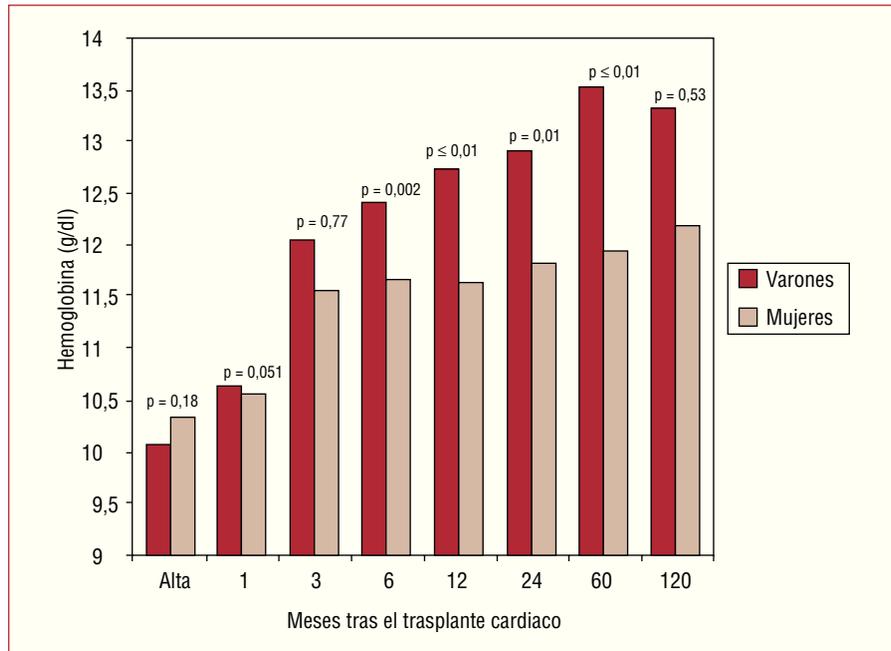


Fig. 1. Promedio de hemoglobina tras el trasplante cardiaco.

se redujo y fue de un 20-30% en los varones y alrededor del 50% en las mujeres en los 5 años posteriores al TC.

Diferencias entre sexos

En la figura 1 se muestra que a partir de los 3 meses tras el TC, los valores de Hb en las mujeres eran inferiores a los de los varones. A partir de los 6 meses post-TC esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Factores predisponentes a la anemia a los 12 meses

Los factores de riesgo de AC fueron analizados a 1 año, debido a que, al igual que otros autores, lo consideramos un tiempo suficiente para equilibrar factores de confusión del postoperatorio inmediato del paciente con TC.

Entre los factores asociados con anemia crónica a 1 año, encontramos: IRC leve o moderada (la IRC estaba presente en un 53% de los pacientes con AC frente al 35,4% de los pacientes sin AC; $p = 0,03$); el sexo femenino (un 34% de mujeres con AC frente a un 10,8% sin AC; $p < 0,01$); la edad del receptor (el 24% de los pacientes de 65 o más años con AC frente al 13,9% sin AC; $p = 0,02$) y la inmunosupresión basal con MMF (el 67% de los pacientes con MMF y AC frente al 55,2% sin AC; $p = 0,04$) (tabla 2).

Las variables recogidas en la tabla 2 fueron incluidas en un análisis de regresión logística para confirmar predictores independientes de AC a los 12 meses del TC. Los predictores independientes identificados fue-

ron: IRC leve o moderada (OR = 2,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,5-5; $p = 0,01$); el sexo femenino (OR = 6,4; IC del 95%, 3,1-13,2; $p \leq 0,01$), y la inmunosupresión basal con MMF respecto a AZA (OR = 2,6; IC del 95%, 1,4-4,8; $p = 0,03$).

La prevalencia de anemia a 12 meses del TC resultó independiente del sexo del donante, la edad del receptor, la cardiopatía del receptor, la diabetes mellitus a 12 meses del TC, incidencia de rechazo leve o moderado del injerto ($\geq 3A$), infección por CMV en el primer año del TC y del tratamiento con IECA.

Supervivencia

El tiempo de seguimiento medio de nuestra cohorte fue de $5,2 \pm 4$ años.

El tiempo de vida medio general fue de 12,3 años; 11,5 años en los pacientes con AC frente a 13 años en aquellos sin AC (diferencia no significativa). La AC a 1 año del TC no se asoció con diferencias en la supervivencia a largo plazo. Las supervivencias de los pacientes con AC frente a la de aquellos sin AC a los 24, 60 y 120 meses post-TC fueron del 93 frente al 94%, el 84 frente al 86% y el 58 frente al 73%, respectivamente ($p = 0,66$) (fig. 2). El análisis de regresión de Cox no identificó asociación entre ninguno de los factores de riesgo mencionados anteriormente y la supervivencia a medio y largo plazo de los pacientes.

DISCUSIÓN

En nuestra serie de 457 pacientes, la prevalencia general de AC en el primer año tras el TC fue de un 30%. Esta cifra fue mayor en las mujeres (el 58,6% en mu-

TABLA 2. Factores predisponentes a la anemia a los 12 meses

	Sin anemia (n = 223)	Anemia (n = 100)	p
Edad receptor	54,53 ± 10,77	56,26 ± 10,62	0,18
Edad donante	35,53 ± 12,60	34,3 ± 13,23	0,42
Sexo femenino receptor	24 (10,8)	34 (34)	< 0,01
Sexo femenino donante	55 (24,7)	25 (25)	0,94
Inmunosupresión inicial AZA	100 (44,8)	33 (33)	0,04
Inmunosupresión inicial MMF	123 (55,2)	67 (67)	0,04
DM receptor 1 año	77 (34,5)	38 (38)	0,54
Insuficiencia renal receptor 1 año	79 (35,4)	53 (53)	0,03
Citomegalovirus 1 año	103 (46,4)	52 (52)	0,31
Antecedentes rechazo	119 (53,4)	63 (63)	0,10
Cardiopatía receptor			NS
Idiopática	96 (43)	49 (49)	
Isquémica	96 (43)	37 (37)	
Valvular	21 (9,4)	9 (9)	
Otras	10 (4,5)	5 (5)	
IECA 1 año	53 (25,5)	20 (20)	0,51
Edad receptor > 65 años	31 (13,9)	24 (24)	0,02

AZA: azatioprina; DM: diabetes mellitus; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; MMF: micofenolato mofetilo.

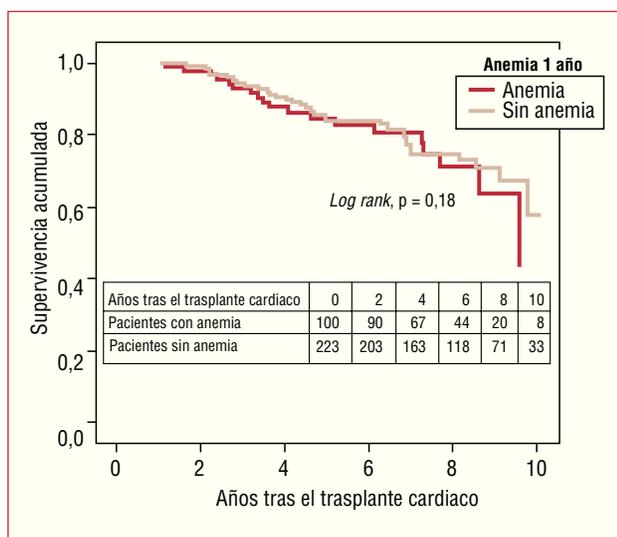


Fig. 2. Funciones de supervivencia. Kaplan-Meier del trasplante cardiaco con anemia a 1 año.

jeros frente al 24,9% en varones). La prevalencia fue muy elevada en el primer mes tras el TC (75,5%) y disminuyó gradualmente tras el tratamiento sustitutivo que incluía sulfato ferroso y ácido fólico. Hemos identificado como factores de riesgo de anemia a 1 año del TC el sexo femenino, la insuficiencia renal o el tratamiento inmunosupresor (MMF frente a AZA).

Prevalencia

La prevalencia de anemia tras el TC en nuestra serie difiere de la registrada en otras series, y esto puede deberse a las diferencias en el momento del post-TC elegido para analizar la AC y a los valores de hemoglobi-

na utilizados para definir anemia. Nosotros hemos definido anemia como Hb < 12 g/dl, de acuerdo con otros trabajos⁸, uno de ellos español¹¹.

Hunt et al¹ comunicaron en 1992 una prevalencia de anemia a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses tras el TC del 0%, cifra muy diferente a la reflejada en las publicaciones actuales, si bien estos autores definían anemia como Hb ≤ 10 g/dl, lo que subestima el diagnóstico de anemia leve y moderada. En dicho trabajo las mujeres presentaban concentraciones de hemoglobina más bajas, lo que concuerda con nuestros resultados.

Müller et al⁶, que utilizaron una definición de anemia como Hb < 14 g/dl, comunicaron una prevalencia del 72%. En ese trabajo tenían en cuenta el valor de hemoglobina en cualquier momento del primer año tras el TC, utilizando el valor más bajo para cada paciente, a diferencia de nuestro estudio, en el que se hicieron determinaciones consecutivas en el tiempo post-TC.

Finalmente, Gleissner et al⁵ comunicaron en 2004 una prevalencia de anemia del 91,6%, tras analizar un promedio de los valores de hemoglobina entre 7 y 12 meses y definiendo anemia como Hb < 14 g/dl en varones y < 13,5 g/dl en mujeres. Esta prevalencia de anemia no es comparable con nuestros resultados, ya que se había realizado un promedio de valores de hemoglobina y no un análisis de diferentes períodos post-TC.

En definitiva, con lo expresado previamente, resulta difícil comparar los diferentes estudios sobre prevalencia de anemia en pacientes con TC, teniendo en cuenta, además, el reducido tamaño muestral de estas series (99 pacientes en la serie de Hunt et al¹, 60 en la serie de Müller et al⁶ y 156 en la serie de Gleissner et al⁵).

Factores de riesgo y tratamiento

Nuestra observación de que la insuficiencia renal post-TC es un factor de riesgo de anemia post-TC concuerda con la serie de Gleissner et al⁵, que además encontraron una correlación altamente significativa entre la cifra de hemoglobina y el aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault.

La insuficiencia renal es una complicación frecuente tras el TC, de una etiología multifactorial que incluye, fundamentalmente, el síndrome cardiorenal anémico¹⁷ del paciente con insuficiencia cardiaca terminal en espera de TC, al que se añade el daño renal post-TC (circulación extracorpórea y el tratamiento inmunosupresor).

El sexo femenino es un conocido factor de riesgo de anemia en otras enfermedades como la insuficiencia cardiaca^{18,19}, y en el estudio de Hunt et al¹ observaron cifras de hemoglobina menores en mujeres post-TC. Sin embargo nunca se había comunicado el sexo femenino como factor de riesgo independiente de anemia post-TC. Este hecho puede estar favorecido porque las mujeres sólo representan entre el 20 y el 30% de estas cohortes.

Por otro lado, al tomar un único valor de hemoglobina para definir anemia tanto en mujeres como en varones, aumentó el porcentaje de mujeres con anemia de nuestra cohorte, y alcanzó la significación estadística a los 12 meses del TC.

Cabe destacar que el sexo femenino también es un factor de riesgo de anemia en pacientes con trasplante renal^{20,21}.

Nuestra observación de que el tratamiento con MMF frente a AZA es factor de riesgo independiente de anemia a 1 año no concuerda con lo comunicado en otros estudios. Eisen et al²² y Kobashigawa et al²³, en el único estudio aleatorizado multicéntrico que compara MMF frente a AZA en TC, no apreciaron diferencias significativas en los valores de hemoglobina tanto a 1 año como a los 3 años de seguimiento. No obstante, en dicho estudio sólo el 50% de los pacientes incluidos continuaron con la medicación asignada (MMF o AZA) hasta el final del seguimiento.

Aunque en un estudio donde se comparó AZA y MMF en pacientes con trasplante renal sin disfunción del injerto el MMF se asoció a mayores cifras de hemoglobina a los 6 meses²⁴, otros concuerdan con nuestra observación respecto a la relación entre MMF y anemia^{21,25}.

Vanrenterghem et al²⁵ comentan como inesperada la relación entre MMF y anemia, ya que el MMF no tendría efecto antiproliferativo en la médula ósea excepto en la linfopoyesis²⁶.

Shah et al²¹, también en pacientes con trasplante renal, comunicaron una relación entre disfunción del injerto, cambio de inmunosupresión a MMF y anemia,

aunque la verdadera asociación causal sería disfunción del injerto y anemia.

Wang et al²⁷, en un reciente metaanálisis de 20 estudios que incluyeron a 6.387 pacientes con trasplante renal tratados con MMF, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de anemia entre sujetos tratados con 2 o 3 g/día de MMF o cualquier dosis de AZA.

Finalmente, nuestras observaciones parten de un estudio no aleatorizado, por lo que se debería confirmarlas en otros estudios.

Tratamiento

La anemia carencial de los primeros meses tras el TC, consecuencia del sangrado y la desnutrición del período perioperatorio, se corrige fácilmente con tratamiento sustitutivo (hierro oral y ácido fólico). De hecho, al año del TC sólo un 31% de nuestros pacientes tenían anemia. En estos pacientes es necesario descartar otras afecciones (entre ellas, pérdidas digestivas y/o neoplasias) y un tratamiento individualizado. En los casos de anemia ferropénica resistente al hierro oral, puede ser útil el hierro intravenoso, al igual que ocurre con pacientes con insuficiencia renal crónica no dialítica²⁸.

Supervivencia

La AC ha mostrado ser factor de riesgo de mortalidad en varias enfermedades cardiovasculares, principalmente en la insuficiencia cardiaca^{18,19,29-31}. Sin embargo, en nuestra serie, la post-TC no ha mostrado influir en la supervivencia, lo que es acorde con las observaciones de Gleissner et al⁵. En este sentido, se podría decir que el significado pronóstico de la anemia en la insuficiencia cardiaca se pierde tras el TC; la anemia queda como una complicación posquirúrgica frecuente, pero con buena respuesta al tratamiento sustitutivo en la mayoría de los casos.

Limitaciones

Aunque no fue el objetivo de este estudio, no dispusimos de los valores séricos de eritropoyetina ni se recogieron datos de estudio del hierro, la morfología de los hematíes o de punción de médula ósea, por lo que los comentarios sobre etiología son meramente especulativos. Tampoco utilizamos valores de hemoglobina diferentes para definir anemia entre varones y mujeres, a diferencia de otros autores.

CONCLUSIONES

La anemia crónica en pacientes con TC es un problema muy frecuente en el período postoperatorio y al alta, pero va disminuyendo con el tiempo y el trata-

miento adecuado. El sexo femenino, el tratamiento con MMF frente a AZA y la insuficiencia renal predisponen a anemia al año del TC. La anemia a 1 año del TC no influye en la supervivencia a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Hunt BJ, Amin S, Halil O, Yacoub M. The prevalence, course, and characteristics of chronic anemia after heart and lung transplantation. *Transplantation*. 1992;53:1251-6.
- Embleton ND, O'Sullivan JJ, Hamilton JR, Dark JH, Summerfield GP. High prevalence of anemia after cardiac transplantation in children. *Transplantation*. 1997;64:1590-4.
- Yorgin PD, Belson A, Sanchez J, Al Uzri AY, Sarwal M, Bloch DA, et al. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1306-18.
- Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: Etiology and management. *Liver Transplant*. 2004;10:165-73.
- Gleissner CA, Murat A, Schafer S, Klingenberg R, Koch A, Remppis A, et al. Reduced hemoglobin after heart transplantation is no independent risk factor for survival but is associated closely with impaired renal function. *Transplantation*. 2004;77:710-7.
- Müller HM, Horina JH, Kniepeiss D, Tripolt MB, Stadelbauer V, Schweiger M, et al. Characteristics and clinical relevance of chronic anemia in adult heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2001;15:343-8.
- Zakliczynski M, Szewczyk M, Zakliczynska H, Zembala M. Clinical application of monitoring mycophenolic acid trough concentration in heart transplant recipients-single center's experience. *Ann Transplant*. 2005;10:38-45.
- Gleissner CA, Klingenberg R, Staritz P, Koch A, Ehlermann P, Wiggerhauser A, et al. Role of erythropoietin in anemia after heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2006;112:341-7.
- Garrido IP, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Muñiz J, Vázquez-Rey E, Pérez-Fernández R, et al. Independent predictors of renal dysfunction after heart transplantation in patients with normal pretransplant renal function. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1226-30.
- Frost AE, Keller CA. Anemia and erythropoietin levels in recipients of solid organ transplants. The Multi-Organ Transplant group. *Transplantation*. 1993;56:1008-11.
- Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:48-53.
- Madjdpour C, Heindl V, Spahn DR. Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions. *Minerva Anestesiol*. 2006;72:283-98.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105:198-208.
- Paniagua MJ, Crespo-Leiro MG, De la Fuente L, Tabuyo T, Mosquera I, Cañizares A, et al. Prevention of cytomegalovirus disease after heart transplantation: preemptive therapy with 7 days' intravenous ganciclovir. *Transplant Proc*. 2002;34:69-70.
- Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Mosquera I, Tabuyo T, De la Fuente L, Bouzas B, et al. Replacement of cyclosporine by tacrolimus for immunosuppression in heart transplant patients: safety and efficacy. *Transplant Proc*. 2002;34:113-4.
- Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1710-20.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Laina A, Sheps D, Keren G, et al. Erythropoietin in heart failure. *Semin Nephrol*. 2005;25:397-403.
- Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;90:303-8.
- Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006;113:2454-61.
- Goldsmith D, Al-Khoury S, Shah N, Covic A. Anaemia after renal transplantation — role of immunosuppressive drugs and a pathophysiological appraisal. *Nephron Clin Pract*. 2006;104:c69-74.
- Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A, Marsh J, et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation*. 2006;81:1112-8.
- Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:517-25.
- Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:708-9.
- Khosroshahi HT, Asghari A, Estakhr R, Baias B, Ardalan MR, Shoja MM. Effects of azathioprine and mycophenolate mofetil-immunosuppressive regimens on the erythropoietic system of renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38:2077-9.
- 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;3:835-45.
- Franklin TJ, Cook JM. The inhibition of nucleic acid synthesis by mycophenolic acid. *Biochem J*. 1969;113:515-24.
- Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, Li H, Yang Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc*. 2004;36:2068-70.
- Gotloib L, Silverberg DS, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol*. 2006;19:161-7.
- Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:959-66.
- Berry C, Norrie J, Hogg K, Brett M, Stevenson K, McMurray JJ. The prevalence, nature, and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J*. 2006;151:1313-21.
- Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006;113:2713-23.