



# Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en el post-trasplante renal inmediato

J. M. Campistol, D. Soy\*, D. Tasia\*\*, J. Vilardell, M. J. Ricart, J. V. Torregrosa, F. Cofan y F. Oppenheimer

Unitat de Transplantament Renal. \*Servei de Farmacia y \*\*Banc de Sang. Hospital Clinic. IDIBAPS (Institut d'Investigació Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer). Universitat de Barcelona. Barcelona.

## INTRODUCCION

La introducción en clínica de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) ha representado uno de los avances más notorios en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica en los últimos 10 años<sup>1</sup>. La posibilidad de administrar esta hormona obtenida por técnicas de ingeniería genética al paciente renal, que presenta un déficit en su síntesis, ha supuesto un cambio trascendental en muchos aspectos clínicos de los pacientes en diálisis. La normalización en las cifras de hematocrito y hemoglobina conseguida mediante la administración de rHuEPO y la práctica desaparición de las necesidades transfusionales en los pacientes en diálisis ha modificado de manera considerable las condiciones médicas de esta población<sup>1,2</sup>. La casi normalización del hematocrito ha supuesto una mejoría muy significativa en la calidad de vida de los pacientes en diálisis, una disminución en la morbi-mortalidad cardiovascular y ha permitido al paciente urémico realizar una serie de actividades físicas que en la era pre-eritropoyetina eran impensables<sup>3</sup>. La drástica disminución en los requerimientos transfusionales de los pacientes en diálisis ha reducido de forma significativa las complicaciones asociadas a las mismas, especialmente la alosensibilización de los pacientes pre-trasplante, las infecciones víricas asociadas a las transfusiones (especialmente virus de la hepatitis C) y la hemosiderosis<sup>4</sup>. A pesar de los beneficios obtenidos con el tratamiento con rHuEPO, las transfusiones sanguíneas siguen siendo frecuentes en el post-trasplante renal inmediato, cifrándose este porcentaje entre el 10-20% de los pacientes trasplantados renales<sup>5</sup>. Este porcentaje se repartiría a partes iguales, entre transfusiones sanguíneas recibidas du-

rante la cirugía del trasplante y en el postoperatorio inmediato (primeras dos semanas).

Las causas que obligan a transfundir a los pacientes en el post-trasplante renal inmediato son múltiples y variadas<sup>5</sup>. En primer lugar, la situación hematólogica previa al trasplante es un factor decisivo en el porcentaje de pacientes que requerirán transfusiones sanguíneas en el post-trasplante inmediato. En segundo lugar, la recuperación en la síntesis de eritropoyetina por parte del injerto renal no es inmediata, y aunque se detecta un pico de síntesis a las 48 horas post-trasplante este es de poca intensidad y duración, y escasa relevancia clínica<sup>6</sup>. El injerto renal inicia una producción continua e intensa de eritropoyetina a la semana del trasplante, siendo la eritropoyesis efectiva a partir del décimo día post-trasplante. Esta recuperación en la síntesis de eritropoyetina tiene lugar en las mejores condiciones de funcionamiento del injerto renal, ya que en caso de necrosis tubular aguda y/o rechazo agudo se observa un retraso y una disminución significativa en la síntesis de eritropoyetina<sup>7</sup>. También la edad del donante influye en la síntesis de eritropoyetina, así los injertos procedentes de donantes jóvenes tienen una producción de eritropoyetina significativamente superior que los injertos procedentes de donantes de edad avanzada<sup>8</sup>. La cirugía del trasplante por sí misma puede ocasionar unas pérdidas hemáticas de suficiente cuantía que obliguen a transfusiones sanguíneas. La administración de fármacos inmunosupresores en el post-trasplante renal con efectos mielotóxicos (azatioprina, mofetil micofenolato), puede dificultar la recuperación del hematocrito y en algunos casos precipitar la necesidad transfusional<sup>9</sup>. La resistencia a la eritropoyetina en el post-trasplante renal es un hecho bien conocido, secundario principalmente a una situación de ferropenia y/o a la existencia de un bloqueo medular de hierro por patología inflamatoria existente. Finalmente, la supresión brusca en la administración de rHuEPO podría contribuir a la anemización del paciente urémico en el post-trasplante renal inmediato, favoreciendo la necesidad de transfusión sanguínea.

**Correspondencia:** Dr. Josep M. Campistol  
Unitat de Transplantament Renal  
Hospital Clinic  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona

A pesar de este planteamiento teórico evidente, a la disponibilidad y experiencia con la utilización de la rHuEPO y al elevado porcentaje de pacientes que requieren transfusiones sanguíneas en el post-trasplante inmediato, existe únicamente un trabajo en la literatura que analice la utilidad de la rHuEPO en el post-trasplante renal inmediato<sup>10</sup>. Van Loo y cols., en un estudio prospectivo y randomizado analizaron los efectos del tratamiento con rHuEPO en el post-trasplante inmediato, observando una recuperación de la hemoglobina y hematocrito superiores en el grupo de pacientes tratados con rHuEPO respecto al grupo control, a pesar de que las pérdidas sanguíneas intraoperatorias y las complicaciones en el post-trasplante renal fueron superiores en el grupo con rHuEPO. También observaron que los requerimientos transfusionales fueron significativamente inferiores en los pacientes en tratamiento con rHuEPO respecto al grupo control sin rHuEPO. Las dosis de rHuEPO requerida en el post-trasplante renal inmediato fueron aproximadamente el doble que las dosis recibidas previamente al trasplante, traduciendo un estado de relativa resistencia a la eritropoyetina<sup>10</sup>.

Con este mismo planteamiento teórico y ante la falta de información en la literatura, nos propusimos como objetivo del presente trabajo analizar de forma retrospectiva la experiencia de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Clinic de Barcelona, en la utilización de rHuEPO en el post-trasplante renal inmediato.

## PACIENTES Y METODOS

### Pacientes

Durante un período de 2,6 años comprendido entre enero-96 y septiembre-98 se realizaron en nuestra unidad 254 trasplantes renales con injerto procedente de cadáver, definiéndose una política liberal en la utilización de rHuEPO. De estos 254 pacientes, 50 (20%) recibieron tratamiento con rHuEPO en el post-trasplante renal inmediato (1.º mes), constituyendo la base del presente trabajo. Las condiciones para la utilización de rHuEPO en estos pacientes fueron las siguientes: i) post-trasplante renal inmediato (1.º mes); ii) hematocrito < 22% o hemoglobina < 7 g/L; iii) pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica; y iv) pacientes asintomáticos. Nuestro objetivo en la utilización de rHuEPO fue evitar las transfusiones sanguíneas. La pauta de administración de rHuEPO fue 2.000 UI/subcutáneas diarias junto con hierro por vía endovenosa (65 mg) cada 3 días. El tratamiento con rHuEPO se mantenía hasta que el paciente presentaba hematocritos superiores al 28%. El tratamiento in-

**Tabla I.** Etiología anemia post-tr inmediato

- Anemia - IRCT - Pre-TR
- Cirugía mayor - Trasplante renal (hemorragia).
- Resistencia EPO post-trasplante renal.
- Síntesis EPO y factores nefrológicos.
- Fármacos mielotóxicos (azatioprina, MMF, IECAs)
- Déficit Fe (ferropenia relativa).

**Tabla II.** Porcentaje de pacientes con requerimientos transfusionales en cada período de estudio

|                               | Período del estudio<br>(I/96-IX/98) | Período del control<br>(I/95-XII/95) |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Trasplantes                   | 254                                 | 84                                   |
| Pacientes tratados con rHuEPO | 50 (20%)                            | -                                    |
| Dosis media rHuEPO            | 10,4 ± 4,2                          | -                                    |
| Días de duración rHuEPO       | 14,1 ± 3,2                          | -                                    |
| % Pacientes con transfusión   | 6%                                  | 12%                                  |

munosupresor y la administración previa de rHuEPO no condicionaron la instauración de eritropoyetina en el post-trasplante renal inmediato.

Como grupo control se han incluido 84 pacientes trasplantados renales del período previo a la introducción de la eritropoyetina en la unidad, período comprendido entre enero-95 y diciembre-95. Ninguno de estos 84 pacientes recibieron tratamiento con rHuEPO y la pauta inmunosupresora fue similar al grupo de estudio. No hubo diferencias significativas entre el grupo de estudio y el grupo control respecto a características demográficas del donante y receptor, y al período de estancia en diálisis. Si se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos, respecto a la cifra de hematocrito previa al trasplante, significativamente inferior en el grupo de estudio respecto al grupo control (26% vs 29%,  $p < 0,05$ ), en el porcentaje de pacientes tratados que desarrollaron una necrosis tubular aguda en el post-trasplante renal inmediato, siendo superior en el grupo de estudio respecto al grupo control (38% vs 27%,  $p < 0,05$ ).

### Métodos

Se analizaron retrospectivamente los datos de estos dos grupos de pacientes, utilizando como fuente de información las historias clínicas de los pacientes contrastándose con la información suministrada por el Departamento de Farmacia del hospital (Dra. D. Soy) con las pautas de tratamiento de cada paciente, donde constaba la dosis y duración del tratamiento con rHuEPO, y la información del Banco de Sangre (Dra.

D. Tasia) con los datos sobre transfusiones sanguíneas en los pacientes incluidos en el estudio, tanto para el grupo de estudio como para el grupo control.

El objetivo principal del presente estudio fue analizar las diferencias en la necesidad transfusional entre ambos grupos, siendo el objetivo secundario la recuperación del hematocrito.

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Para el análisis estadístico se ha utilizado un test de chi-cuadrado para comparar las diferencias entre los dos grupos de estudio. Se ha considerado estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Treinta y cuatro de los 50 pacientes (70%) del grupo de estudio no precisaron transfusiones sanguíneas en el post-trasplante inmediato a pesar de tener un hematocrito  $< 22\%$  o una hemoglobina  $< 7$  g/L. El 30% restante requirió transfusión sanguínea por no presentar una rápida recuperación del hematocrito y/o presentar clínica anémica. Las necesidades medias transfusionales en estos 16 pacientes fueron de 4 concentrados de hematíes. Posteriormente a esta transfusión sanguínea se mantuvo el tratamiento con rHuEPO observándose un incremento progresivo en las cifras de hematocrito y hemoglobina. La duración media del tratamiento con rHuEPO fue de  $14,1 \pm 3,2$  días, con un número medio de dosis por paciente de  $10,4 \pm 4,2$  dosis (rHuEPO 2.000 UI). No se observó ningún efecto secundario relacionado con el tratamiento con rHuEPO, siendo la tolerancia en todos los pacientes excelente.

Respecto al grupo control, 10 de los 84 pacientes (12%) requirieron transfusiones sanguíneas en el post-trasplante renal inmediato, a pesar de no representar un grupo de especial riesgo de transfusión. El número medio de concentrados de hematíes en estos pacientes fue de dos.

Si comparamos las necesidades transfusionales entre ambos grupos de estudio se observan diferencias significativas, tanto respecto al porcentaje de pacientes que requirieron transfusión sanguínea ( $p < 0,05$ ) como respecto al número de concentrados de hematíes por paciente ( $p < 0,05$ ). A pesar de ello, si comparamos las necesidades transfusionales en el total de pacientes de ambos períodos (16/254 en el grupo de estudio y 10/84 en el grupo control), estas diferencias fueron significativamente inferiores en el grupo con rHuEPO respecto al grupo control (6% vs 12%,  $p < 0,05$ ).

No se observaron diferencias significativas en la recuperación del hematocrito entre ambos grupos de pacientes. Al mes del trasplante el hematocrito medio en ambos grupos era superior al 30% (Fig. 3).

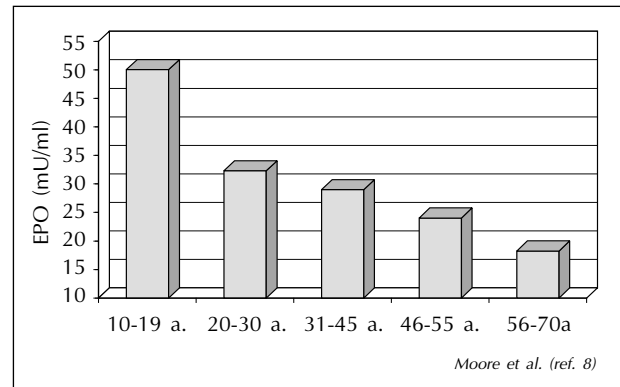


Fig. 1.—Síntesis de eritropoyetina en el post-TR. Diferencias en base a la edad del donante.

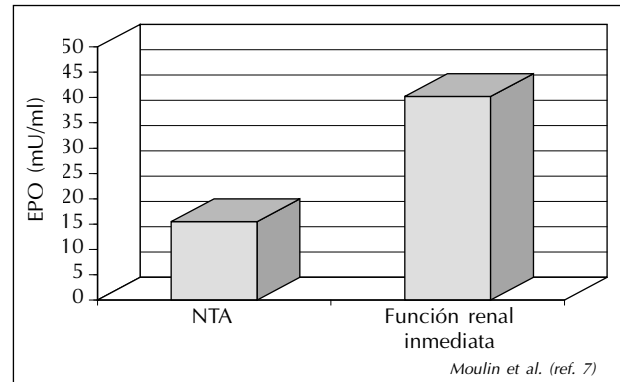


Fig. 2.—Síntesis de eritropoyetina en el post-Tr. Diferencias en base a la recuperación de la función renal.

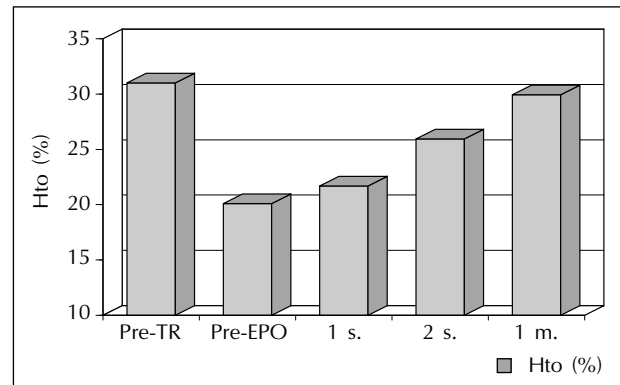


Fig. 3.—Evolución del Hto. en los pacientes tratados con rHuEPO en el post-TR inmediato.

## DISCUSION

El presente estudio demuestra que la utilización de rHuEPO en el post-trasplante renal inmediato resultó útil, eficaz y segura. Aunque los datos del estudio son retrospectivos y los dos grupos analizados no son comparativos, consideramos que los resultados obtenidos tienen un valor y una representatividad aceptable. Mediante la administración precoz de rHuEPO en el post-trasplante renal inmediato se consigue evitar las transfusiones sanguíneas en un 70% de los pacientes en situación biológica de transfusión. Únicamente en el 30% restante fue necesaria la transfusión de sangre por no conseguir remontar el hematocrito de forma rápida y presentar el paciente manifestaciones clínicas de anemia. Si comparamos ambos períodos de estudio, se observa una disminución significativa (6% vs 12%,  $p < 0,05$ ) en los requerimientos transfusionales con la utilización de rHuEPO. Valorando la simplicidad y bondad del tratamiento con rHuEPO en estos pacientes en el post-trasplante renal inmediato, con la idea de evitar las transfusiones de sangre y facilitar la recuperación del hematocrito. La supresión en la administración de rHuEPO durante el post-trasplante inmediato puede resultar perjudicial para los pacientes renales, favoreciendo el desarrollo de anemia y en algunos casos obligando a transfusiones sanguíneas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316 (2): 73-8, 1987.
2. Guthrie M, Cárdenas D, Eschbach JW, Haley NR, Robertson HT, Evans RW: Effects of erythropoietin on strength and functional status of patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 39: 97-102, 1993.
3. Akiba T, Matsui N, Shinohara S, Fujiwara H, Nomura T, Marumo F: Effects of recombinant human erythropoietin and exercise training on exercise capacity in hemodialysis patients. *Artif Organs* 19: 1262-8, 1995.
4. Eschbach JW, Aquiling T, Haley NR, Fan MH, Blagg CR: The long-term effects of recombinant human erythropoietin on the cardiovascular system. *Clin Nephrol* 28 (Supl. 1): S98-103, 1992.
5. Muirhead N: Erythropoietin and renal transplantation. *Kidney Int* 69 (Supl.): S86-92, 1999.
6. Beshara S, Birgegard G, Goch J, Wahlberg J, Wikstrom B, Danielson BG: Assessment of erythropoiesis following renal transplantation. *Eur J Haematol* 58: 167-73, 1997.
7. Moulin B, Ollier J, George F, Purgus R, Roux F, Sampol J, Olmer M: Serum erythropoietin and reticulocyte maturity index after renal transplantation: a prospective longitudinal study. *Nephron* 69: 259-66, 1995.
8. Moore LW, Smith SO, Winsett RP, Acchiardo SR, Gaber AO: Factors affecting erythropoietin production and correlation of anemia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 8: 358-64, 1994.
9. Vanrenterghem Y: The use of mycophenolate mofetil (Cellcept) in renal transplantation. *Nephron* 76: 392-9, 1997.
10. Van Loo A, Vanholder R, Barnaert P, De Roose J, Lameire N: Recombinant human erythropoietin corrects anemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1815-21, 1996.