

# ERITROPOYETINA EN EL TRASPLANTE RENAL

*Dr. Juan Carlos Peña y Barquín.*

## INTRODUCCIÓN

La introducción de la eritropoyetina recombinante humana en la nefrología clínica práctica, ha revolucionado el manejo de los pacientes con anemia debida a fallo renal crónico.

Un cierto número de estudios clínicos han confirmado que, aproximadamente un 90% de pacientes en hemodiálisis, experimentan una clara mejoría hematológica, clínica y de calidad de vida tras terapia con rHu-EPO (1,2).

El trasplante renal ofrece las mejores perspectivas de rehabilitación a los pacientes adecuados que padecen insuficiencia renal crónica. En la actualidad, las tasas de supervivencia del injerto renal supera el 90% al cabo de un año, (3). Una gran parte de la culpa del fallo tardío del injerto está relacionada con el desarrollo del rechazo crónico y/o la nefrotoxicidad de la CsA.

Es frecuente que a este estadio terminal del fallo del injerto, al igual que en otras causas del fallo renal crónico, le acompañe la anemia. El empleo de rHu-EPO no se ha estudiado extensamente en pacientes con anemia en el inmediato post-trasplante y poco más en pacientes con fallo crónico del injerto renal, no obstante, algunos de los estudios disponibles (4,5,6,7,8) sugieren que estos pacientes responden a la administración de rHu-EPO.

A pesar de ello, aún quedan preguntas que contestar referentes a un detallado conocimiento sobre la dosis más adecuada y la potencial resistencia a la rHu-EPO como resultado de la administración concomitante de medicación que puede afectar a la médula ósea en estos pacientes.

Hasta principio de los años 90 se utilizaban las transfusiones como un método de prolongar la supervivencia del trasplante renal y aún cuando nunca se clarificó cual o cuales factores eran los que prolongaban la supervivencia del injerto, se documentaron mejorías del 10-20% en la supervivencia del injerto durante el primer año del trasplante de donantes de cadáver, atribuibles a la transfusión sanguínea (5). Para los pacientes en diálisis, en lista de espera para un trasplante renal, la sensibilización HLA como resultado de frecuentes transfusiones puede disminuir el éxito del trasplante. El beneficio de la administración de eritropoyetina en el paciente trasplantado renal al igual que a los pacientes de prediálisis o diálisis, consiste en la mejoría de la calidad de vida, tolerancia al ejercicio, etc.

## EMPLEO DE RHU-EPO TRAS EL TRASPLANTE

Al igual que con los riñones nativos, cuando la función del riñón trasplantado declina, sobreviene, con frecuencia, anemia y la terapia con rHu-EPO puede ser beneficiosa en estas circunstancias. El poder eliminar las transfusiones en pacientes con rechazo crónico permitirá evitar los potenciales efectos adversos asociados a la transfusión y sus consecuencias. Por ejemplo: infecciones, reacciones transfusionales e hipertensión. Además, al no transfundir disminuirá la generación de anticuerpos anti-HLA, una situación que se presenta, con frecuencia, en el contexto del fallo del injerto renal (9).

Se debe tener presente, que la utilización de rHu-EPO en el trasplante, puede producir efectos adversos. El rechazo crónico representa un proceso inflamatorio crónico y la rHuEPO, con frecuencia es poco eficaz en presencia de inflamación. La hipertensión está presente en la mayoría de los pacientes con fallo del injerto renal y dado que la hipertensión es una

complicación de la terapia con rHu-EPO, existe un riesgo potencial de que pudiera agravarse (10). Finalmente existía preocupación de que la corrección de la anemia pudiera acelerar el fallo del injerto renal (11) , pero las últimas publicaciones no han confirmado este temor (12,13,14).

### **UTILIZACION DE RHU-EPO EN EL POST-TRANSPLANTE INMEDIATO**

Un mejor conocimiento de la historia natural de la recuperación de la médula ósea tras el trasplante y la respuesta de la eritropoyetina, ha hecho posible desarrollar un racional científico para poder recomendar el uso de eritropoyetina recombinante humana durante el período inmediatamente posterior al trasplante.

El año 1990, H.J. Ward, publicó en el Am. J. Nephrol. (10), un trabajo en el que determinó, a 31 pacientes trasplantados renales, los niveles de eritropoyetina, observando que el promedio de concentración de EPO en suero en el pre-trasplante era sensiblemente similar al de sujetos normales no anémicos ( $14 \pm 2$  UI), mientras que en el post-trasplante inmediato se producía una elevación transitoria de EPO, hasta 9 veces más alta y posteriormente bajaba hasta unos niveles unas 3 veces más elevados que en el pre-trasplante y que se mantenían durante 28 días. Durante el período inicial, la función del injerto renal estaba ausente y no se apreció respuesta eritropoyética. El segundo pico mantenido se asoció con función del injerto y recuperación eritropoyética. La persistencia de niveles elevados de eritropoyetina se observó en pacientes que desarrollaron anemia por déficit de hierro o eritrocitos post-trasplante.

### **ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA POST-TRANSPLANTE RENAL**

Varias son las causas que hacen necesario transfundir a pacientes tras haber sido sometidos a un trasplante renal. (a) Se debe considerar la situación hematológica anterior al trasplante, que será la que condicione, en gran manera, las necesidades de transfusión inmediata al trasplante (15). (b) La normalización de la síntesis de eritropoyetina por parte del injerto renal trasplantado precisa de un tiempo para lograrlo y aun cuando se observa, como ya se ha indicado, un pico al cabo de 48 horas post-trasplante, es pasajero y no muy intenso, siendo su importancia clínica pequeña.

Transcurrida una semana del trasplante, el riñón comienza a producir eritropoyetina de una manera continua e intensa, siendo ya eficaz a partir de los diez días. Esta recuperación de la producción de eritropoyetina puede verse interrumpida o retrasada en caso de necrosis tubular aguda o ante la aparición de un rechazo agudo (16). (c) Otro factor que influye en la síntesis de eritropoyetina es la edad del donante, presentando una mejor producción los riñones de donantes más jóvenes.

(d) Otra causa que provoca pérdida de sangre es la propia intervención quirúrgica que, en ocasiones, puede obligar a transfundir al paciente. (e) Se debe tener presente que el paciente trasplantado está sometido a una terapia inmunosupresora en el post-trasplante, algunos de cuyos compuestos tienen efectos mielotóxicos, lo que dificultaría, en algunos casos, la rápida recuperación del hematocrito. (f) Existen casos de resistencia a la eritropoyetina en el post-trasplante renal y en general, suele ser consecuencia de la existencia de ferropenia o debido a una situación inflamatoria.

(g) Finalmente, otra causa de anemia sería la supresión brusca en la administración de rHu-EPO, lo que podría contribuir a que el paciente urémico se anemice en el post-trasplante renal inmediato.

Tal como hemos referido anteriormente, es muy escasa la literatura sobre este tema, destacando el estudio de Van Loo (4), prospectivo y aleatorizado en el que concluye que "la utilización de rHu-EPO permite la recuperación de la hemoglobina y el hematocrito superior cuando se comparaba con el grupo control no tratado, y precisaban menos transfusiones, de modo significativo".

Señala que las dosis necesarias de eritropoyetina en el post-trasplante renal inmediato

fueron casi el doble de las que recibían antes M trasplante, lo que confirmaría una resistencia relativa a la eritropoyetina.

Recientemente, en un Symposium sobre Anemia y Eritropoyetina, el Dr. J.M. Campistol presentó los datos de un análisis retrospectivo realizado en la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Clinic de Barcelona, sobre la utilización de eritropoyetina en el post-trasplante renal inmediato.

Las condiciones para la utilización de eritropoyetina fueron:

- Trasplante renal inmediato (1 mes).
- Hematocrito < 22% o hemoglobina < 7 g/l
- No antecedentes de cardiopatía isquémica
- Asintomático.

Los resultados obtenidos se reseñan en el cuadro siguiente:

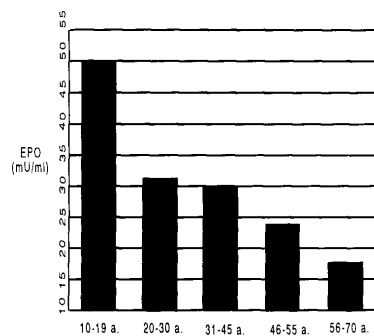
	Período estudio (I/96-IX/98)	Período control (I/95-XII/95)
<b>Nº trasplantes</b>	254	84
<b>Pacientes tratados con EPO</b>	50 (20%)	-
<b>Dosis media</b>	10.4±4.2	-
<b>Día duración tratamiento</b>	14.1±3.2	-
<b>%pacientes con transfusión</b>	6%	12%

*J.M.Campistol Nefrología Supp. Oct.99*

En este trabajo se presentan datos sobre la síntesis de eritropoyetina en base a la edad del donante (fig.1), de la recuperación de la función renal (fig.2).

Figura 1

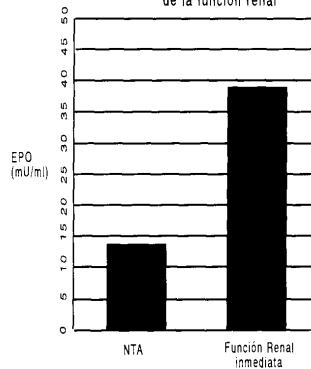
Síntesis de Eritropoyetina en el post-TR.  
Diferencias en base a la edad del donante



Moore et al., (ref.8)

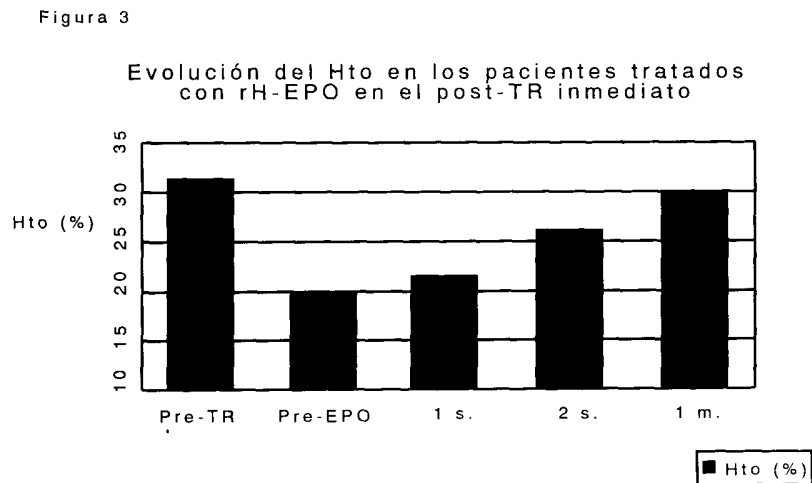
Figura 2

Síntesis de Eritropoyetina en el post-TR.  
Diferencias en base a la recuperación de la función renal



Moulin et al., (ref.7)

Y de la evolución del hematocrito en los pacientes tratados con rHu-EPO (fig.3).



Concluye el trabajo afirmando que la utilización de rHu-EPO en el post-trasplante renal inmediato es eficaz, útil y segura. Comenta que se consigue evitar las transfusiones en un 70%, observándose una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) en los requerimientos transfusionales".

#### **UTILIZACION DE RHU-EPO EN LA ANEMIA DE LA DISFUNCION CRONICA DEL TRANSPLANTE RENAL**

En España, a finales del año 1997 vivían más de 13.000 pacientes con injerto renal funcionando de los cuales, según las estadísticas (17) alrededor de un 15% de ellos padecían una disfunción crónica del injerto renal, condición patológica, que en la mayoría de los casos, lleva inexorablemente a la pérdida del injerto, el regreso a la diálisis y a las listas de espera para el retrasplante.

Referente al beneficio y la conveniencia de la utilización de rHu-Epo en estos pacientes, en 1994 Traindl O Bamas y cols (18) publicaron los resultados de un estudio realizado con 41 pacientes con fallo del injerto renal y anemia, con niveles de Hb < 10 g/dl. Todos los pacientes presentaban un empeoramiento crónico de la función del injerto, con una creatinina basal de  $4.23 \pm 1.82$  mg/dl. La biopsia confirmó el rechazo crónico en 11 de los pacientes y en otros 8, una combinación de rechazo crónico y toxicidad por CsA.

Los resultados basales y a los tres meses de tratamiento con rHu-EPO se exponen en la siguiente tabla:

Los autores concluyen que " el tratamiento de la anemia renal de estos pacientes con

	Basal	3 meses
Hemoglobina(g/dl)	7.67±1.26	9.83±1.94**)
Hematíes (millones)	2.47±0.36	3.3 ±0.74**)
Hematocrito (%)	23.14±3.56	30.89±6.15**)
Creatinina (mg/dl)	4.23±1.82	4.62±2.41 *)
BUN (mg/dl)	55,97±17.7	57,49±23.5

\*\* ) p<0.01, \*) p<0.05

rHu-EPO, da lugar a una mejoría de la misma sin haberse presentado alteraciones significativas en la progresión del fallo de injerto.

Teniendo en cuenta que las transfusiones sanguíneas al paciente trasplantado tienen muchas desventajas (son pacientes inmunodeprimidos y por tanto más susceptibles de infecciones víricas, etc.), el prescindir de ellas supone una mejoría del pronóstico en caso de retrasplante. La hipertensión no planteó problemas clínicos graves.

El Dr. F.Ortega y colaboradores, realizaron un estudio preliminar sobre la corrección de la anemia en pacientes con nefropatía crónica del injerto, que fue presentado en el mencionado Symposium sobre Anemia y Eritropoyetina y que aparecerá publicado en Nefrología, Supp. Oct. 99.

Dicho estudio recoge los datos de 241 pacientes trasplantados renales, que incluía a todos los de Asturias con injerto funcional entre Abril y Junio de 1966.

De entre ellos se seleccionaron a los que cumplían los siguientes criterios:

- Creatinina sérica +2.8 mg/dl (@250mmol/l).
- Hematocrito <33% (Hb <11 g/dl).
- Ferritina > 100 ng/ml.
- No tener pérdidas activas de sangre u otras causas reversibles de anemia.
- Control adecuado de la tensión arterial.

Se encontraron 59 pacientes que cumplían estos criterios de nefropatía crónica del trasplante y anemia y comparando con el resto de la muestra se encontraron las siguientes variables:

Los autores comentan que "parece existir evidencia suficiente para emplear eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica progresiva del paciente trasplantado renal. Respecto al nivel de hematocrito existe controversia acerca de cual es el adecuado para iniciar el tratamiento (¿inferior a 30 %?) y cual es el hematocrito Diana a alcanzar (¿+de 33 %?)".

	<b>Grupo A</b> <b>(anémicos)</b>	<b>Grupo B</b> <b>( no anémicos )</b>	<b>p</b>
<b>Proteínas totales</b>	6.8±0.6	7.15±0.5	0.001
<b>Albúmina</b>	4.27±0.4	4.48±0.4	0.002
<b>Creatinina</b>	3.01±2.5	1.72±0.9	0.000
<b>Hematocrito</b>	32.08±3.3	43.49±4.7	0.000
<b>Nº Ingresos hospitalarios</b>	0.-(53,4%) 1.-(25,9%) ≥ 2.-(20,7%)	0.-(77,6%) 1.-(18%) ≥ 2.-(4,4%)	} 0.000
<b>Nº días de hospitalización</b>	7.8±12.9	2.88±6.9	0.007

## CONCLUSIONES

Con los datos no muy abundantes de que disponemos hasta la actualidad, parece que se puede afirmar que la administración de eritropoyetina recombinante humana (rHu-EPO) tras el trasplante renal, tiene un efecto beneficioso sobre el hematocrito y quizás deba plantearse su administración más precozmente y con dosis más elevadas en el post-trasplante, pues podría obtenerse un efecto más precoz y pronunciado.

La anemia post-trasplante puede ser la responsable de varias complicaciones atribuibles a una inadecuada oxigenación tisular, tales como: la isquemia cardíaca, fatiga, intolerancia al ejercicio, etc., las cuales pudieran prevenirse, o al menos reducirse en intensidad, mediante la administración de rHu-EPO.

Dado que la selección de pacientes y donantes para el trasplante renal se ha ampliado considerablemente en los últimos años, existe un riesgo mayor de complicaciones isquémicas derivadas de que son pacientes de más edad y por tanto, más probable que presenten aterosclerosis, diabetes, o historia antigua de hipertensión.

Debe considerarse la posibilidad de la rHu-EPO pueda tener un efecto beneficioso sobre la función inicial del injerto, pudiendo mejorar la recuperación de la necrosis tubular aguda, que continua siendo una de las mayores causas del fallo del injerto.

Finalmente, se ha señalado (19) que la administración de eritropoyetina produce una mejoría de la capacidad funcional del sistema inmune en el estadio final del fallo renal, lo que, si ocurriera durante la administración de la misma en el post-trasplante renal, podría suponer un riesgo del rechazo del injerto. No obstante, el comentado trabajo de Van Loo, indica que no se observaron diferencias en la incidencia de rechazo agudo entre pacientes tratados con rHu-EPO y los no tratados. Además, la corrección de la anemia, hizo disminuir la necesidad de transfusiones, que como sabemos, constituyen un mecanismo de puesta en marcha del rechazo y conlleva además, un riesgo de reacciones alérgicas, hemólisis, sobrecarga circulatoria y

posibilidad de transmisión de virus.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Eschbach et als.: Correction of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987; 316:73-8
2. Winearls CG et als.: Effect of erythropoietin derived from recombinant human DNA on the anaemia of patients maintained by haemodialysis. *Lancet*: 1986;2:1175-7
3. Gjertson D.W.: A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one and five years posttransplantation: 1996 UNOS update *Clinical Transplants* 1996. 343-60
4. Van Loo et als.: Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal Transplantation: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1815-21
5. Robert B Ettenger et als.: The impact of recombinant human erythropoietin therapy on renal Transplantation. *Am J Kid Dis. Vol XVIII, N24, Suppl 1*; 1991
6. N. Muirhead et als.: Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin in correcting the anemia of patients with chronic renal allograft dysfunction *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1216-1222
7. J.F. Vanwalleghem and Y.F.Ch. Vanrenterghem: The role of epoetin in predialysis and renal Transplantation. *Erythropoiesis: New dimensions*, vol 8,43-48 (1997).
8. V. Lezaic et als.: Recombinant human erythropoietin treatment of anaemia in renal transplant patients. *Renal Failure* 17(6),705-714 (1995)
9. Opeiz G.: HLA antigen sensitization: A problem in graft survival. *Transplant Proc* 21:39-41, 1989.
10. Ward HJ.: Implications of recombinant erythropoietin therapy for renal transplantation. *Am J Nephrol* 10 (Suppl 2):44-52, 1990
11. Gretz N et als.: Potential side-effects of erythropoietin. *Lancet* 1:46, 1987.
12. Ritz E. et als.: Optimal haemoglobin during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Suppl2): 16-22, 1998.
13. Macdougall IC.: Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Suppl2): 23-27, 1998.
14. Vanrenterghem Y., Vanwalleghem J.: Benefits and concerns of treating pre-dialysis and renal Transplant patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 13 (suppl2):13-15, 1998.
15. Beshara S. et als.: Assessment of erythropoiesis following renal transplantation. *Eur J Haematol* 1997;58:167-73.
16. Moulin B, et als.: Serum erythropoietin and reticulocyte maturity index after renal transplantation: a prospective longitudinal study. *Nephron* 1995;69:259-66.
17. Miranda B. y cols.: Resumen de la actividad de donación y trasplante de órganos sólidos en España 1977. *Nefrología* vol XVIII (2): 114-120, 1998.
18. Trainor Bamas et als.: Recombinant human erythropoietin in renal transplant recipients with renal anemia. *Transplantation*, 1994; 8:45-48.
19. Sennesal JJ. et als.: Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* (1991); 40:121-128.