

Aplicaciones clínicas de la eritropoyetina: su impacto en la transfusión sanguínea



Teresa Sans^a y Jorge Joven^b

^aLaboratoris Clínics. Hospital Comarcal Móra d'Ebre. Móra d'Ebre. Tarragona.

^bHospital Universitari de Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona.

La eritropoyetina (EPO) es una hormona reguladora de la eritropoyesis¹, que se sintetiza principalmente en células intersticiales del riñón en respuesta a la hipoxia tisular. La hormona secretada se liga a receptores específicos de superficie de las células precursoras eritrocitarias de la médula ósea, que inducen su supervivencia, proliferación y diferenciación, con el resultado clínico de un aumento del hematócrito².

En EE.UU., desde hace más de 15 años, la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) se utiliza con éxito en el tratamiento médico de la anemia, y su implantación ha sido muy rápida en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica. En estos pacientes la rHuEPO corrige la anemia y mejora la calidad de vida de una forma tan espectacular que su utilización ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de este tipo de enfermos, que en su mayoría dependían de múltiples transfusiones y muy pocos podían desarrollar una vida profesional y personal normal. También se ha introducido de forma progresiva su uso en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer y a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la anemia de recién nacidos prematuros. Desde 1997 está autorizada su utilización en pacientes quirúrgicos, como tratamiento complementario en programas de donación autóloga o como tratamiento único³. En España, desde hace un par de años también se incluye, aunque en fase de estudio, su uso en programas de donación de sangre autóloga.

La utilización de rHuEPO en pacientes quirúrgicos con riesgo elevado de hemorragia tiene como objetivo principal reducir o eliminar la transfusión alogénica. Actualmente la sangre alogénica se obtiene con grandes garantías sanitarias gracias a una mejor educación de los donantes y a nuevas y más eficaces pruebas de laboratorio, que han permitido reducir el riesgo de transmisión de infecciones víricas a tasas extremadamente bajas⁴. Sin embargo, la mejor transfusión sigue siendo aquella que no se hace, ya que los riesgos persisten. Recientemente el debate abierto acerca de los bien conocidos y discutidos efectos inmunodepresores de la transfusión alogénica ha provocado la desleucocitación de todos los componentes de la sangre, con el consiguiente aumento considerable de los costes⁵, que estimulan la búsqueda de procedimientos alternativos a la transfusión.

En España existen escasos datos acerca del uso de procedimientos o técnicas para promover la reducción de sangre alogénica, aunque en Cataluña puede afirmarse que tres de cada 100 unidades de sangre transfundida proceden de una donación autóloga (año 2000). Todavía no existen da-

tos contrastados acerca del uso de eritropoyetina, con o sin donación autóloga, en el tratamiento de pacientes quirúrgicos con riesgo elevado de hemorragia.

En otros países hay estudios más completos. Por ejemplo, en 9 hospitales de Canadá⁶ (entre 1995-1996) el 24% de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica que no son sometidos a preodonación autóloga recibe sangre alogénica (16,7% en cirugía protésica de rodilla y 52,4% en la de cadera). En EE.UU. el porcentaje de transfusiones alogénicas en pacientes sometidos a cirugía de *bypass* coronario es del 57%, con una media de 3,6 unidades por paciente⁷. En ambos países, la legislación obliga a ofrecer a los pacientes la posibilidad de usar procedimientos que impidan o reduzcan la necesidad de transfundir sangre alogénica. La utilización de procedimientos alternativos a la transfusión alogénica, como la donación autóloga y el tratamiento con eritropoyetina, es objeto de un intenso debate en términos de coste-eficacia. Tal vez esto explique en parte que la preodonación autóloga haya experimentado un descenso en los últimos años y que la utilización de rHuEPO en pacientes candidatos a cirugía no se haya generalizado. Naturalmente, todos esos estudios de coste-eficacia están sometidos a revisión reciente en la medida en que son conocidos y aceptados los efectos adversos inmunológicos de la transfusión alogénica⁸.

La utilización preoperatoria única de rHuEPO en pacientes en quienes se prevé una hemorragia importante ha demostrado ser eficaz a la hora de reducir las necesidades transfusionales. Recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado⁹, doble-ciego, en 211 pacientes candidatos a artroplastia de cadera, en el que se compara la administración subcutánea de 4 dosis de eritropoyetina, una por semana, de 40.000 UI (aproximadamente 600 UI/kg) y 20.000 UI (300 UI/kg) frente a placebo. Ambos regímenes reducen significativamente las necesidades de transfusión alogénica. Un 11,4% de los pacientes en el primer grupo y un 22,8% en el segundo necesitaron ser transfundidos con sangre alogénica, en comparación con el 44,9% de los pacientes del grupo placebo.

Otro estudio aleatorizado¹⁰, en 200 pacientes candidatos a prostatectomía radical, compara la utilización de dos regímenes de eritropoyetina (600 UI/kg frente a 300 UI/kg) administrados en los días 14 y 7 del preoperatorio. El incremento medio de las cifras de hematócrito es del 4,50 y el 4,69%, respectivamente. Las tasas de exposición alogénica resultan del 6 y el 7%, cifras comparables al 9% obtenido por el mismo grupo con la preodonación de tres unidades de sangre autóloga. El coste económico del tratamiento por paciente es de 1.218 y 656 dólares de EE.UU., respectivamente, en cada uno de los grupos. El régimen de dosis bajas resulta mejor en términos de coste-eficacia que el de dosis elevadas y se acerca al coste de la transfusión de tres unidades de sangre alogénica (450 dólares). Parecería pues adecuada la utilización de rHuEPO en ciertas clases de cirugía y/o en aquellos pacientes con concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dl antes de la cirugía.

Correspondencia: Dra. T. Sans.
Laboratoris Clínics. Hospital Comarcal Móra d'Ebre. Benet Messeguer, s/n.
43740 Móra d'Ebre. Tarragona.
Correo electrónico: tsans@grupsgs.com

Recibido el 10-4-2002; aceptado para su publicación el 13-5-2002.

Más conocida que la anterior es la utilización de rHuEPO combinada con procedimientos de donación autóloga de sangre. Desde que se demostró que la utilización intravenosa de dosis elevadas de rHuEPO (600 UI/kg), en un programa de predonación intensiva de sangre autóloga, permitía aumentar el volumen de sangre recolectada¹¹, se han sucedido numerosos estudios con el objetivo de reducir la cantidad de eritropoyetina administrada para evitar la sobrecolectación de sangre y economizar los costes.

La administración subcutánea de rHuEPO en sustitución de la intravenosa (acompañada de suplementos de hierro oral) ya ha permitido reducir las dosis administradas sin variar la respuesta eritropoyética. La síntesis máxima de hemoglobina se consigue con tan sólo 50 moléculas de eritropoyetina por diana celular¹², lo cual induce a pensar que las elevadas concentraciones plasmáticas conseguidas tras la administración de dosis altas por vía intravenosa no son del todo utilizadas en la eritropoyesis. Actualmente el debate se centra en dilucidar la dosis y la frecuencia de administración de eritropoyetina más apropiadas¹³ que, aprovechando la regeneración eritrocitaria provocada por la predonación autóloga, hagan el tratamiento más eficaz en términos económicos. En una revisión prospectiva¹⁴ donde se analizan diferentes pautas de tratamiento, la administración de rHuEPO combinada con predonación autóloga consigue generar en términos de recuperación eritrocitaria el equivalente a 2-5 unidades de sangre. Si a éstas se añaden las unidades de sangre autóloga coleccionada, probablemente resultarían igual de eficaces dosis inferiores de eritropoyetina y la relación coste-efectividad mejoraría. Nuestro grupo ha obtenido excelentes resultados con la administración subcutánea total de 400 UI/kg en un programa de predonación intensiva autóloga en cirugía ortopédica¹⁵. Otra opción es la combinación de eritropoyetina y hemodilución aguda normovolémica¹⁶, procedimiento recomendable pero que probablemente complica las maniobras preoperatorias y precisa de la implicación de los servicios de anestesiología. En el tratamiento médico de la anemia con rHuEPO merece una atención especial por su relevancia el tratamiento de los enfermos con cáncer y el de los pacientes en estado crítico. La anemia es una complicación habitual del cáncer, ya sea por efecto directo o como resultado del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Una revisión reciente¹⁷ establece la necesidad de confeccionar guías de abordaje clínico en el tratamiento de este tipo de anemia con eritropoyetina. Antes de instaurar el tratamiento es necesario descartar la existencia de estados carenciales que condicionen la respuesta eritrocitaria, incluir la determinación de concentraciones plasmáticas basales de eritropoyetina endógena para poder predecir la respuesta al tratamiento e indicar su utilización (valores endógenos bajos de EPO indican una médula ósea conservada y probablemente una buena respuesta al tratamiento, mientras que valores elevados serían indicativos de una médula ósea incapaz de responder al tratamiento sustitutivo), así como definir marcadores de falta de respuesta para incrementar la dosis o suspender el tratamiento.

Estudios realizados en más de 7.000 pacientes demuestran que el incremento en las cifras de hemoglobina, especialmente entre 8 y 12 g/dl, se asocia a una mejora de la calidad de vida, y es por ello que actualmente su uso está masivamente extendido en nuestros hospitales de día oncológicos.

Sería de interés considerar los beneficios del uso profiláctico de la eritropoyetina en aquellos pacientes de riesgo que podrían beneficiarse del tratamiento: pacientes con cifras de hemoglobina de 12 g/dl o inferiores antes del inicio de la

quimioterapia y/o con factores de riesgo asociados (hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca).

Una aportación de interés en pacientes sometidos a quimioterapia es la demostración reciente de que la eritropoyetina atraviesa la barrera hematoencefálica y ejerce un efecto neuroprotector en modelos animales experimentales de lesión cerebral (isquemia focal, encefalitis autoinmune experimental)¹⁸. La hipótesis formulada es que la eritropoyetina es capaz de librar de la muerte a las células mediante la modulación de la apoptosis, un papel bien definido en la hematopoyesis. Las implicaciones, de gran importancia clínica, estarían en la posible disminución del deterioro cognitivo de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia¹⁹.

La anemia observada en pacientes graves suele estar provocada por la combinación de pérdida de sangre y la anemia aguda asociada a un proceso crónico. Cursa con concentraciones plasmáticas anormalmente bajas de eritropoyetina respecto a las cifras de hemoglobina y con un elevado grado de respuesta de la médula ósea al tratamiento exógeno con eritropoyetina²⁰. No es de extrañar, por tanto, que en un estudio multicéntrico que se efectúa actualmente en EE.UU. se intente evaluar las ventajas del tratamiento con eritropoyetina frente a placebo, en términos de reducción del tiempo de hospitalización y la mortalidad.

Las ventajas de la utilización de la rHuEPO en cualquiera de las aplicaciones clínicas descritas es conocida y el objetivo actual consiste en encontrar el régimen terapéutico más apropiado en términos de coste-eficacia. Recientemente se ha sintetizado una nueva eritropoyetina (NESP, *novel erythropoiesis-stimulating protein*), conocida como darbepoetina alfa, la cual se ha hecho repentinamente popular por detectarse en casos de dopaje en el mundo del deporte de alta competición. Es una nueva molécula bioquímicamente diferente a la rHuEPO, con un mayor contenido en hidratos de carbono y ácido siálico, y que por tanto tiene mayor peso molecular y una mayor carga negativa. Comparada con la rHuEPO, presenta una vida media plasmática tres veces superior, una mayor actividad biológica y puede ser administrada de forma más espaciada en el tiempo, obteniendo igual o mejor respuesta²¹. Actualmente está siendo evaluada en diferentes ensayos clínicos, en los cuales se administra una dosis semanal subcutánea en comparación con la administración actual de rHuEPO, tres veces por semana (aprobada en EE.UU.). Se ha observado una relación clara entre la dosis de NESP y el aumento en las cifras de hemoglobina al final del tratamiento²².

En conclusión, la aparición y el desarrollo de la rHuEPO y sus modificaciones mejoran notablemente la calidad de vida de los pacientes. Estamos ante uno de esos fármacos «milagro» que permiten al paciente afrontar su enfermedad (renal u oncológica) con un mayor optimismo y mejores resultados. Además, las nuevas indicaciones de la rHuEPO en el mundo de la transfusión aportan ventajas similares a los pacientes quirúrgicos y disminuyen los riesgos inherentes a toda transfusión sanguínea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991;77:419-34.
2. D'Andrea AD, Lodish HF, Wong GG. Expression cloning of the murine erythropoietin receptor. *Cell* 1989;57:277-85.
3. Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1997;336:933-8.
4. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW, et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *JAMA* 2000;284:229-35.

5. Goodnough LT. The case against universal leukoreduction (and for the practice of evidence-based medicine). *Transfusion* 2000;40:1522-27.
6. Feagan BG, Wong CJ, Lau CY, Wheeler SL, Sue-A-Quan G, Kirkley A. Transfusion practice in elective orthopaedic surgery. *Transfus Med* 2001;11:87-95.
7. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24 institution study. *Anesthesiology* 1998;88:327-33.
8. Goodnough LT. Erythropoietin therapy versus red cell transfusion. *Curr Opin Hematol* 2001;8:405-10.
9. Feagan BG, Wong CJ, Kirkley A, Johnston DW, Smith FC, Whitsitt P, et al. Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:845-54.
10. Nieder AM, Rosenblum N, Lepor H. Comparison of two different doses of preoperative recombinant erythropoietin in men undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001;57:737-41.
11. Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, Ballas SK, Collins ML, Crowley JP, et al. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989;321:1163-8.
12. Sawanda K, Krantz SB, Sawyer ST, Civin CI. Quantitation of specific binding of erythropoietin to human erythroid colony-forming cells. *J Cell Physiol* 1988;137:337-45.
13. Sans T, Joven J, Vilella E, Masdeu G, Farrè M. Pharmacokinetics of several subcutaneous doses of erythropoietin: Potential implications for blood transfusion. *Clin Exper Pharm Physiol* 2000;27:179-84.
14. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96:823-33.
15. Sans T, Bofill C, Joven J, Cliville X, Simó JM, Llobet X, et al. Effectiveness of very low doses of subcutaneous recombinant human erythropoietin for autologous blood donation before orthopedic surgery. *Transfusion* 1996; 36:822-6.
16. Goodnough LT, Despotis GJ, Merkel K, Monk TG. A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. *Transfusion* 2000;40:1054-7.
17. Mercadante S, Gebbia A, Marrazzo A, Filosto S. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000;26:303-11.
18. Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, De Lanerolle NC, Cerami C, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *PNAS* 2000; 97:10526-31.
19. Brezden CB, Phillips KA, Abdoell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Onc* 2000;18:2695-701.
20. Van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, Van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:2773-8.
21. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 1):3-10.
22. Glaspy J, Jadeja S, Justice G, Kessler J, Richards D, Schwartzberg L, et al. A dose-finding and safety study of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) for the treatment of anaemia in patients receiving multi-cycle chemotherapy. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 1):17-23.