

USO DE LA ERITROPOYETINA

E. Contreras. Centre de Transfusió i Banc de Teixits, Tarragona.

M.M. Pujol. Hemo-Institut Grifols. Banco de Sangre.

Clínica Corachan. Barcelona.

INCREMENTO DE LA ERITROPOYESIS.

USO DE ERITROPOYETINA.

El tratamiento con eritropoyetina fue aprobado en 1989 para los pacientes con anemia y en 1997 para los pacientes quirúrgicos.

El uso de eritropoyetina se ha extendido rápidamente en algunos campos, como en el tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal, mientras que su utilización en otras indicaciones se ha ido incrementando de forma más progresiva, como en el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer.

El uso de la eritropoyetina para reducir las transfusiones alérgicas en pacientes quirúrgicos es más reciente.

El requerimiento transfusional en los pacientes quirúrgicos depende de dos variables principales:

- Pérdidas sanguíneas derivadas de la intervención quirúrgica.

- Volumen de pérdidas que el paciente puede tolerar antes de que esté indicada la transfusión de hematíes. Esta variable está condicionada principalmente por las condiciones clínicas del paciente, entre las que destacan la masa total de hematíes circulantes.

Aunque el riesgo de transmisión de enfermedades por la transfusión es cada vez menor, el incremento de seguridad de los componentes sanguíneos está provocando un signi-

ficativo incremento de los costes de la transfusión, por lo que la eritropoyetina representa un instrumento útil en este campo.

Características

La eritropoyetina es una hormona de naturaleza glicoproteica, de 35 kD, codificada por un gen localizado en el cromosoma 7 y sintetizada por las células peritubulares del riñón.

El principal estímulo de la secreción de Epo es la hipoxia tisular.

Mecanismo de acción

La Epo actúa sobre la eritropoyesis a distintos niveles:

- Incrementa la diferenciación eritroide.
- Estimula la hemoglobinogénesis.
- Reduce las etapas madurativas de la eritropoyesis.
- Estimula la salida medular de reticulocitos.

Guía terapéutica para la utilización de la eritropoyetina humana recombinante

La eritropoyetina humana recombinante (rHu-Epo o Epo), es una molécula de síntesis idéntica a la Epo endógena. Actúa como un regulador primario de la eritropoyesis, estimulando la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los eritrocitos en la médula ósea.

Indicaciones aprobadas

- Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica, con o sin diálisis.
- Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciban

tratamiento quimioterápico para mielomas, linfomas y tumores sólidos, en los que la valoración del estado general indique riesgo de transfusión.

- Incremento de la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de donación con predepósito.

- Disminución de la exposición a transfusiones alogénicas en pacientes programados para cirugía mayor electiva.

- Anemia del prematuro.

Criterios generales de exclusión

- Alergia a la Epo.

- Hipertensión arterial no controlada.

- Pacientes que no puedan recibir tratamiento profiláctico antitrombótico idóneo.

- Hemoglobina basal superior a 13 g/dl.

- Pacientes sometidos a programas de cirugía ortopédica que no puedan sufrir flebotomías, o que tengan riesgo conocido o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa o arterial.

- Gestación y lactancia.

Efectos secundarios

La Epo es un fármaco seguro, la molécula recombinante es idéntica a la endógena y los estudios efectuados no demuestran diferencias significativas ante placebo. No obstante debe considerarse que, de forma excepcional, puede producir cefalea, estado pseudo gripal o dolor en los puntos de punción, de corta duración. También puede incrementar la tensión arterial en pacientes previamente hipertensos. No se ha demostrado ningún efecto de la Epo sobre fenómenos vasculares, trombóticos o isquémicos.

Forma de administración

La administración del fármaco se realiza por vía subcutánea. Debido a la relación establecida en enfermos con insuficiencia renal crónica entre la administración por vía subcutánea y la aparición de aplasia pura de serie roja, siempre que sea posible la eritropoyetina se administrará a estos pacientes por vía intravenosa.

No está definida la dosis mínima eficaz, resulta por tanto necesario valorar la respuesta al mismo tiempo que se está produciendo.

La organización para la administración del fármaco puede variar según las instalaciones disponibles:

- Administrado por personal sanitario dentro del hospital o centro de atención primaria.

- Administrado en el Banco de Sangre. Este sistema facilita la monitorización de la respuesta.

- Autoadministrada por el paciente, con valoración de la respuesta en el Banco de Sangre o Servicio de Hematología.

En todos los casos es conveniente el control del procedimiento por un médico hematólogo.

Monitorización de la respuesta

- El signo más precoz de respuesta, un incremento del recuento absoluto de reticulocitos, puede ser detectado a partir de los 3 días de tratamiento.

- Se obtiene aproximadamente el equivalente a 1 U de CH a los 7 días.

- Son imprescindibles los hemogramas periódicos de control, pero también resulta de interés valorar la cifra de eritropoyetina basal, así como la curva de respuesta de los reticulocitos.

- Los pacientes con Hb basal entre 10 y 13 g/dl, son los más beneficiados en cuanto a la reducción de transfusiones alogénicas.

- Debe suspenderse el tratamiento en todos los casos si el paciente alcanza cifras de Hb superiores a 15 g/dl.

Tratamiento complementario

Es necesario administrar suplementos orales de hierro como complemento del tratamiento, excepto en casos de sobrecarga férrica, ya que la respuesta eritropoyética supone un consumo considerable. La dosis aconsejada es de 200 mg de hierro elemental al día, a iniciar, si es posible, una semana antes de la primera administración de Epo. Podemos utilizar otras vías de administración de hierro, de forma excepcional, si el paciente presenta dificultades para la absorción. Cálculo de las necesidades de hierro:

Hierro a administrar (mg) = 15 - Hb (g/dl) x peso corporal (kg) x 2,2 + 1.000

Preparados comerciales de hierro

- Sulfato ferroso, vehiculizado en Gradumet, Ferrogradumet® 525 mg (equivalente a 105 mg de hierro elemental).

- Sulfato ferroso, Tardyferon®, 260 mg (equivalente a 40 mg de hierro elemental).

- Proteinsuccinilato de hierro, Ferplex®, Ferrocur® o Lactoferrina®, 800 mg (equivalente a 40 mg de Fe³⁺).

- Hierro sorbitol IM, 100 mg (1 ampolla) Yectofer®. En la actualidad ya no se fabrica.

- Hierro sacarosa IV, repartido en administraciones semanales (máximo 2 o 3 veces por semana) o bien en dosis única. Se dispone de ampollas de 5 ml con 100 mg de hierro elemental. Venofer® 5 ml, 100 mg de hierro.

Administración y prueba de tolerancia

- No debe hacerse prueba epicutánea, ya que es irritante
- Disolver 5 ml de Venofer® en 100 cc de suero fisiológico
- Iniciar la administración endovenosa lenta durante 10 minutos.
- Si no se producen reacciones, acelerar la infusión y pasar en 30 minutos.
- Puede administrarse en régimen ambulatorio.
- Contraindicado durante la gestación.

Otros tratamientos

Si se demuestran déficits adicionales de ácido fólico o de vitamina B12, o el paciente presenta antecedentes carenciales de estos factores de maduración eritropoyética, se hace imprescindible la instauración de un tratamiento suplementario.

- 5 mg orales/día de ácido fólico.
- 1.000 gammas IM/semana de vitamina B12, durante el tratamiento con Epo.

Indicaciones específicas

Tratamiento de la anemia en pacientes con linfoma y mieloma que reciben quimioterapia

El tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (Epo) aumenta los niveles de hemoglobina en los pacientes con neoplasias linfoides tratados con quimioterapia. Estaría indicado en pacientes adultos que presentasen riesgo de recibir transfusión. El incremento de los niveles de hemoglobina comporta:

1. Mejoría de los síntomas específicos de la anemia.
2. Mejoría de la calidad de vida.
3. Disminución de los requerimientos transfusionales.

- **Características de los pacientes:**

- Edad superior a 18 años.
- Criterios de anemia. El objetivo del tratamiento es obtener cifras de hemoglobina en torno a los 12 g/dl.
- La anemia no debe ser de origen hemorrágico, hemolítico o carencial por déficit de hierro, vitamina B12 o folatos.

- **Pauta de administración.**

- Dosis inicial: 150 UI/kg/3 veces por semana vía subcutánea (equivalente a 10.000 UI/ 3 veces a la semana).
- Evaluación de la respuesta a las 4 semanas:
 - Si la Hb ha aumentado al menos 1 g/dl o se observa un incremento de reticulocitos $> 40.000 / \text{ml}$, continuar igual.
 - Si la Hb no ha aumentado al menos 1 g/dl o el incremento de reticulocitos es $< 40.000 / \text{ml}$, doblar la dosis: 300 UI/kg/3 veces por semana.
- Nueva evaluación de la respuesta a las 4 semanas:
 - Si la Hb ha aumentado al menos 1 g/dl o se observa un incremento de reticulocitos $> 40.000 \text{ ml}$, continuar igual.
 - Si la Hb no ha aumentado al menos 1 g/dl o el incremento de reticulocitos es $< 40.000 \text{ ml}$, suspender el tratamiento.
- Ajuste de dosis:
 - Si aumenta la Hb $> 2 \text{ g/dl}$ en un mes, se reduce la dosis un 25%.
 - Si la Hb $> 14 \text{ g/dl}$, suspender el tratamiento hasta Hb $< 12 \text{ g/dl}$ y reiniciarlo entonces con una reducción de la dosis del 25%.
- Duración del tratamiento. Hasta 4 semanas después del final del tratamiento quimioterápico. En caso de transfusión, no es necesario suspender el tratamiento, excepto si el médico considera que no hay respuesta a la Epo según los criterios anteriores.

La Epo podría resultar también de utilidad en estos pacientes como tratamiento general de la anemia, aún cuando el paciente no recibiese tratamiento quimioterápico.

PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN PREQUIRÚRGICA DE LA ERITROPOYETINA EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA ELECTIVA

La utilización de la Epo antes de una intervención quirúrgica está aprobada para incrementar la hemoglobina del paciente ante un proceso quirúrgico programado, donde sea previsible una pérdida de sangre significativa (entre 900 y 1.800 ml). La Epo en estos casos persigue dos finalidades:

1. Reducir el riesgo de recibir transfusiones sanguíneas alogénicas en pacientes que no puedan beneficiarse de un programa de autotransfusión.

2. Mejorar la tolerancia a la pérdida de sangre inherente a la intervención, favoreciendo así la recuperación posterior del paciente.

Es necesario disponer de un tiempo mínimo para organizar todo el proceso y aplicarlo a pacientes que presenten anemia con niveles de hemoglobina tolerables. El tipo de anemia que se considere, debe ser susceptible de presentar una respuesta eficaz al tratamiento. Las patologías donde podemos indicarlo son principalmente anemias crónicas, que cursen con niveles bajos de Epo endógena, secundarias a procesos cancerosos, infecciones o enfermedades reumáticas y inflamatorias crónicas.

También puede resultar de utilidad, aunque la indicación no esté claramente aprobada, aplicar el tratamiento con Epo en casos de anemias carenciales, por falta de hierro, folato o

vitamina B12, fáciles de solucionar pero en las que dispongamos de poco tiempo antes de practicar una intervención quirúrgica programada, si esta no puede aplazarse.

Características de los pacientes

- Pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica, de forma programada, incluyendo rodilla, cadera o columna vertebral. Pueden considerarse otros tipos de cirugía no ortopédica, siempre que supongan pérdidas de sangre que justifiquen el tratamiento, aunque estos supuestos no están aprobados dentro de la normativa actual.

- Los niveles de hemoglobina aceptables para iniciar un tratamiento con Epo son variables pero no estaría indicada en un paciente sin anemia. Los estudios efectuados confirman que la máxima eficacia para evitar transfusiones se obtiene con Hb de partida entre 10 y 13 g/dl.

- Metabolismo de hierro normal y ausencia de otros motivos tratables de anemia.

Administración

El circuito debe establecerse de la manera más idónea para cada centro, pero siempre ha de incluir una valoración previa a la intervención y la administración del fármaco de forma ambulatoria.

El circuito ideal implicaría una valoración en el Banco de Sangre o servicio de Hepatología de todos los pacientes candidatos a cirugía ortopédica programada, después de la visita de Anestesia y la confirmación de la intervención. El hematólogo puede así introducir al paciente en el procedimiento de autotransfusión, con o sin Epo, iniciar el tratamiento prequirúrgico o excluirlo de los programas pre-

quirúrgicos del Banco de Sangre si no reúne las condiciones necesarias.

Dosificación

El ritmo de administración depende del tiempo disponible para su instauración

- Pauta semanal. Si disponemos de, como mínimo, 3 semanas de margen. Es la pauta habitual en pericirugía. Administrar 600 U/kg semanales los días -21, -14, -7 y 0 (día de la intervención). Dosis de 40.000 U semana para pacientes de 60-80 kg (2.400 U/kg total).

- Pauta diaria. Si disponemos de menos de 3 semanas. Administrar 300 U/kg durante 15 días; 4.500 U/kg en total. Días -10 a +4 (ajustando la dosis al peso). Utilizando viales de 10.000 y 40.000 U. Días -10 a +2 cada 48 horas (40.000 U por administración).

Monitorización de la respuesta

1. Empieza a obtenerse, en general, un incremento de la cifra de reticulocitos después de 3 días de tratamiento.

2. Se produce el equivalente a 1U de CH a los 7 días.

3. Deben hacerse hemogramas periódicos de control. Es imprescindible al inicio y antes de la administración de la última dosis de Epo, para comprobar si debemos administrarla. El resto de dosis pueden monitorizarse según criterio facultativo. Tiene interés valorar también la cifra de eritropoyetina basal del paciente y la pendiente de respuesta de los reticulocitos, si se dispone de un analizador automático.

4. Pacientes entre 10 y 13 g/dl basales de Hb tendrían el máximo beneficio en cuanto a la reducción de transfusiones alogénicas.

5. Suspender el tratamiento, como en los otros casos, si el paciente alcanza cifras de Hb > 15 g/dl.

PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN DE ERITROPOYETINA EN PROGRAMAS DE PREDONACIÓN DE SANGRE AUTÓLOGA

La implantación de prótesis de cadera y rodilla, la cirugía programada de columna, así como algunas intervenciones programadas de urología, ginecología o cirugía oncológica o reconstructiva, son procedimientos que suponen una pérdida sanguínea considerable y obligan con frecuencia a la transfusión de sangre durante el acto quirúrgico o en el postoperatorio.

Los riesgos asociados a la transfusión alogénica son bien conocidos, en especial la transmisión de enfermedades infecciosas y las complicaciones inmunes. Resulta evidente que la sangre más segura es la del propio paciente, por este motivo la predonación de sangre autóloga se ha convertido en el método de autotransfusión más utilizado en determinados tipos de cirugía mayor electiva. Los costos y los problemas logísticos que suponen los programas de predepósito han limitado su implantación, en especial en los hospitales pequeños. En este ámbito la utilización de Epo puede resultar de gran utilidad.

Objetivos

1. Aumentar la hemoglobina del paciente, pre y periquirúrgica.
2. Reducir el riesgo de recibir transfusiones sanguíneas alogénicas, incrementando el rendimiento y la seguridad transfusional.

3. Aumentar la recolección de unidades de autotransfusión, obtener extracciones en menos tiempo, hasta en 4 días, o extracción de más de 3 unidades de hematíes (hasta 6).

4. Facilitar la pre-donación en pacientes con anemia moderada o con peso bajo.

Puede aplicarse a cualquier paciente que tenga indicada una intervención electiva, susceptible de programarse, en el campo de la cirugía ortopédica u otros y que presente un riesgo significativo de transfusión que permita justificar la necesidad del proceso de donación en predepósito.

Características de los pacientes

- Pacientes sometidos a una intervención de manera programada, siempre que suponga pérdidas de sangre que justifiquen el tratamiento y pueda establecerse un procedimiento de autotransfusión.

- Niveles de hemoglobina precirugía inferiores a 13 g/dl.

- Metabolismo de hierro normal y ausencia de otros motivos tratables de anemia.

- Pacientes en programa de autotransfusión con Hb normal al inicio pero que sufran una caída por debajo de 11 g/dl, obligando a suspender el procedimiento de extracción autóloga.

Administración

El circuito puede establecerse de la forma más apropiada para cada centro, pero siempre debe incluir una valoración hematológica previa a la intervención. El fármaco se administra de forma ambulatoria.

El servicio de anestesia autoriza la intervención y establece una fecha aproximada para la intervención, es necesario disponer al menos de 4 semanas de tiempo.

La visita a hematología se programa con un hemograma reciente u obtenido el mismo día de la visita. Si la Hb es inferior a 13 g/dl y el paciente no presenta ninguna contraindicación se le incluirá en este protocolo.

Dosificación

El ritmo de administración depende del tiempo que dispongamos para su instauración.

1. Pauta habitual. Administrar 600 U/kg 2 veces por semana, la última dosis el día de la intervención (día 0).

Dosis total de 3.600 U/kg. Esta dosis corresponde a 6 viales de 40.000 UI, en pacientes de pesos medios, de 60 a 80 kg.

Si la cifra de Hb alcanza niveles superiores a 15 g/dl se valorará suspender la dosis o aplazarla, normalmente se aplaza unos días si todavía debemos extraer 3 o 4 unidades de CH, en caso contrario podemos suspender la administración o ajustar la pauta con dosis inferiores. La Epo se administra después de la donación autóloga.

2. Pauta de administración parcial. Pacientes con Hb normal al inicio del programa de autotransfusión y que no presenten unos niveles suficientes ante las siguientes extracciones.

La Epo puede estimular la eritropoyesis de forma eficaz y evitar la anemia prequirúrgica.

La pauta es la misma pero a dosis parcial, con un mínimo de 3 inyecciones y una fecha límite para instaurar el tratamiento de 10 días previos a la intervención.

Administrar 600 U/kg 2 veces por semana (1 o 2 semanas), la última dosis el día de la intervención. Dosis total 1.800-2.400 UI/kg.

3. Pauta de administración a dosis bajas. Pacientes hipertensos o con problemas cardiovasculares que necesiten un incremento más moderado y progresivo de la masa eritrocitaria.

Administrar 150-300 UI/kg/día o a días alternos, ajustando la dosis con viales de 10.000 UI. Administrar a lo largo de 2-5 semanas. Dosis total de 2.250-4.500 UI/kg.

Suspender la administración si las cifras de TA sistólica superan los 170 mm o bien la diastólica supera los 95 mm.

Suspender el tratamiento, en todos los casos, si el paciente alcanza cifras de Hb superiores a 15 g/dl.

UTILIZACIÓN DE ERITROPOYETINA EN SITUACIONES ESPECIALES, FUERA DE LAS ACTUALMENTE APROBADAS

Ante situaciones excepcionales de anemia, quirúrgicas o no quirúrgicas, donde concurren las dos condiciones siguientes:

- Necesidad de una recuperación rápida de los niveles de hemoglobina.

- No sea posible transfundir al paciente.

La eritropoyetina, aunque no tenga aprobada la indicación, podría tener una función en estas situaciones atípicas. En tales ocasiones debe recurrirse al sistema de uso compasivo.

Este capítulo de la guía pretende únicamente indicar una forma de ayuda ante determinados problemas clínicos. No puede constituir un protocolo de administración rutinaria del fármaco sin una aproximación terapéutica consensuada dentro de cada centro sanitario.

POSIBLES USOS EN SITUACIONES NO QUIRÚRGICAS

1. Anemias ferropénicas graves en pacientes con:
 - Intolerancia a los preparados de hierro.
 - Dificultades para la administración oral o IM.
 - Sangrados persistentes, de abordaje complicado y difícil compensación.
2. Pacientes con prejuicios religiosos ante la transfusión.
3. Pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos.
4. Pacientes HIV positivos, con eritropoyesis deficiente.

Dosificación

150 UI de Epo/kg/día. tres días por semana. Habitualmente corresponde a una dosis de 10.000 U/día, distribuidas a lo largo del tiempo de administración del hierro. Es necesario hacer un cálculo de las necesidades de hierro. Es recomendable utilizar preparados de hierro parenteral para conseguir una respuesta rápida, que será máxima con hierro intravenoso.

Pueden coexistir déficits de ácido fólico y vitamina B12, u otros problemas concomitantes, que siempre deben ser tenidos en cuenta.

POSIBLES USOS EN SITUACIONES QUIRÚRGICAS

Cirugía ortopédica

- Cirugía no programada que no pueda aplazarse.
- Intervención urgente por fractura en el postoperatorio.
- Reintervención durante el mismo ingreso por problemas médicos o quirúrgicos.

Cirugía oncológica

- Cirugía oncológica abdominal (neoplasias de colon...).
- Cirugía oncológica pélvica (ginecológica, urológica).
- cirugía oncológica en COT.
- Otras cirugías sangrantes.

Otras cirugías

Objetivos

- Rescatar para programas de predepósito aquellos pacientes excluidos por anemia previa.
- Recolección de un mayor número de unidades en predepósito para cirugías muy agresivas.
- Intervenir pacientes con problemas hemoterápicos que imposibiliten la transfusión, autóloga o heteróloga.
- Intervenir pacientes que rechacen la transfusión.
- Resolver situaciones urgentes que no permitan aplicar los protocolos convencionales.

Características de los pacientes

- Adultos mayores de 18 años.
- En alguna situación especial, ex. cirugía de la columna, es posible en menores bajo autorización paterna.
- Depósitos de hierro correctos o tratamiento adecuado si existe carencia.
- Ausencia de déficits de ácido fólico y vitamina B12.

Dosificación

- Eritropoyetina, 40.000 UI subcutánea. Uno o dos viales por semana.
- Empezar con un mínimo de tres semanas antes de la intervención en casos no urgentes.

- En situaciones urgentes puede aplicarse la pauta rápida de los pacientes no quirúrgicos, Epo cada 2-3 días asociada a hierro intravenoso.

Si se aplica la técnica del predepósito debemos efectuar la fleboextracción con cifras de hemoglobina superiores a 10 gr/dl (**Figura 1**).

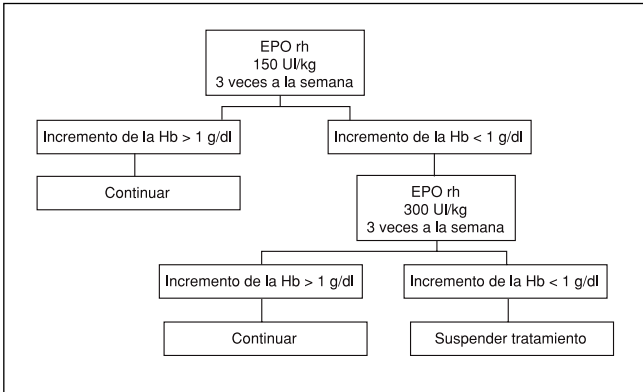


Figura 1. Pauta de administración de eritropoyetina.

Documento base tomado de “Guies d’Utilizacio d’Eritropoietina”. Grup de Treball d’Hematolegs d’Hospitals Comarcals. Barcelona, 2001.