

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

## TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE CUBANA DURANTE EL EMBARAZO EN EL TRASPLANTE RENAL

*Dr. Gerardo Borroto Díaz,<sup>1</sup> Dr. Carlos Guerrero Díaz,<sup>1</sup> Dra. Malicela Barceló Acosta<sup>2</sup> y Dr. Pedro Ponce Pérez<sup>1</sup>*

### RESUMEN

Se presentó el caso de una paciente de 24 años de edad y raza blanca con antecedentes de nefritis túbulo-intersticial crónica, vía por la cual llegó a la insuficiencia renal crónica grado IV. Se mantuvo 2 años en métodos dialíticos y recibió un trasplante renal donante vivo y, 3 años después, con cierto deterioro de la función renal, se le diagnosticó un embarazo de 20 sem con una anemia severa multifactorial. Como tratamiento de la misma recibió eritropoyetina humana recombinante, de fabricación nacional, a dosis de 50 U/kg/2 veces por semana hasta un mes después del parto. Se logró una evolución satisfactoria del embarazo y la función del trasplante renal sin aparición de efectos secundarios en la madre ni el recién nacido.

*DeCS:* INSUFICIENCIA RENAL CRONICA/complicaciones; INSUFICIENCIA RENAL CRONICA/quimioterapia; COMPLICACIONES HEMATOLOGICAS DEL EMBARAZO; ERITROPOYETINA RECOMBINANTE.

El concepto de que la producción de las células rojas sanguíneas estaba influenciado por un factor humoral fue refutado en la antigüedad por muchos famosos científicos. Fue *Paul Carnot* quien postuló la regulación humoral de la eritropoyesis<sup>1</sup> y no fue hasta 1957 que pudieron identificarse las células

intersticiales de la médula renal como el sitio predominante en la producción del factor estimulador de la eritropoyesis, denominado *eritropoyetina*,<sup>2</sup> también producida en otros sitios del organismo como el hígado, pero en menores cantidades.

Con el deterioro crónico de la función renal se produce la disminución de la síntesis

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Nefrología.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Endocrinología.

sis de eritropoyetina en respuesta a los estímulos hipóxicos, se produce entonces la anemia que acompaña a la insuficiencia renal crónica (IRC).<sup>3</sup>

Con el desarrollo de la biotecnología, en los inicios de la década de 1980, se logró la eritropoyetina humana recombinante y en 1985 comenzaron los ensayos clínicos con el uso de esta hormona en el tratamiento de la anemia en la IRC en los Estados Unidos;<sup>4</sup> ya en 1990, su uso en América, Europa y Asia estaba validado y difundido.<sup>5</sup>

Los resultados extremadamente satisfactorios logrados con esta terapéutica han extendido su empleo a otros estados anémicos, producidos por desórdenes hematológicos, oncológicos, quirúrgicos y pediátricos, ajenos a la IRC, con la finalidad de lograr el tratamiento de la anemia sin la aplicación de transfusiones de sangre, para evitar los efectos indeseables de estas últimas.<sup>6-8</sup>

Otras situaciones médicas en las cuales se puede producir una disminución en el volumen de glóbulos rojos circulantes que han sido tratadas con eritropoyetina son: el trasplante renal, el embarazo y el puerperio,<sup>9-12</sup> sin experiencias reportadas al respecto en nuestro país.

El caso que mostramos a continuación, se trata de una paciente con trasplante renal, donante vivo, que con un deterioro ligero de la función del injerto, presentó una anemia severa durante un embarazo, recibió tratamiento con eritropoyetina humana recombinante, de fabricación nacional, con evolución satisfactoria tanto de la anemia, la gestación y la función del trasplante.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de la raza blanca, del sexo femenino y 24 años de edad, con anteceden-

tes de una nefritis túbulo-intersticial crónica, vía por la cual llegó a la IRC grado IV. Estuvo en métodos dialíticos durante 2 años, recibió un trasplante renal donante vivo (su hermano) en el año 1996, con evolución inicial satisfactoria, posteriormente, a los 2 meses, presentó como complicación un rechazo agudo que se comportó como esteroideo resistente, por lo que recibió tratamiento con anticuerpos monoclonales (IOR-T<sub>3</sub>), 10 dosis y quedó con una creatinina alrededor de 200 µmol/L.

Sin otras contingencias, se presenta en junio de 1999 en nuestro centro, y refiere amenorrea, situación que ya había padecido, pero por tratarse de una mujer en edad fértil, casada, se decide valorar con Ginecología y realizar ultrasonido ginecológico. Se le diagnosticó un embarazo de aproximadamente 20 sem.

En la evaluación inicial se constató (tabla 1) anemia severa, hiperuricemia, creatinina que había descendido respecto a las basales, el resto de los exámenes complementarios fueron normales.

TABLA 1. *Parámetros bioquímicos al inicio del diagnóstico de embarazo y al final*

Parámetros	Iniciales	Finales
Creatinina	156	178
Urea	11,8	12,6
Glucemia	5,6	4,0
Proteínas totales	61	60
Albúmina	45	38
Uratos	769	638

Se valora en conjunto con el Servicio de Hematología, se decidió administrar tratamiento con hierro dextrán (inferón) a razón de 100 mg IM en días alternos hasta 1 000 mg, y posteriormente, suplementar con hierro oral: prenatal fer y ferro gradument. Vitaminoterapia: prenatal vit., ácido fólico y vitamina C. Se mantie-

ne inmunosupresión habitual a base de ciclosporina A 1,1 cc cada 12 h y prednisona 15 mg diarios.

Después de un segundo estudio hematológico, con recuperación evidente de sus reservas de hierro, se decide a las 26 sem comenzar tratamiento con eritropoyetina

humana recombinante (IOR<sup>R</sup> EPOCIM) a dosis de 50 U/ kg/ 2 veces por semana por vía subcutánea, tratamiento que se mantuvo hasta un mes después del parto con evolución satisfactoria, lo cual puede constatarse en las tablas 2, 3 y 4, donde se expone la evolución hematológica de la enferma.

TABLA 2. *Hallazgos evolutivos en el hemograma*

Parámetros	Semanas de gestación					
	20	26 (Inicio EPO)	32	36	38 (Parto)	Puerperio (1 mes)
Eritrocitos x 10 <sup>12</sup> /L	2,08	2,02	2,99	3,29	4,25	4,15
Hemoglobina g/Dl						
vn: 11 – 15	6,8	6,9	8,8	9,8	10,5	9,9
Hematócrito %	0,20	0,21	0,26	0,28	0,34	0,29
vn: 36-50						
Leucocitos						
vn: 4-10	12,8	11,8	14,2	8,1	10,5	9,8
Plaquetas	218	198	189	185	210	198

TABLA 3. *Comportamiento evolutivo de las constantes corpusculares y reticulocitos*

Parámetros	Semanas de gestación			
	20	26 (inicio EPO)	32	36
Volumen corpuscular medio				
vn: 82-98	76	85	88	88
Hemoglobina corpuscular media				
vn: 27-32	25,8	34	29,4	29,7
Constante hemog. corpuscular media				
vn: 27-32	33,9	40	33,3	33
Conteo de reticulocitos	0,138	0,025	0,098	0,103

TABLA 4. *Estudio evolutivo del metabolismo férrico*

Parámetros	Semanas de gestación			
	20	26 (inicio EPO)	32	36
Fe sérico	15,8	35,7	33,9	21,6
Ferritina				
vn: 15-400	698	1128	670,8	829
% Saturación de la transferrina vn: 20-40 %	0,28	0,52	0,50	0,37
Capacidad total				
50-72	76	54	67	69
Capacidad latente	-	-	33,8	31,7

En ningún momento del seguimiento la enferma recibió tratamiento con transfusiones de sangre, a las cuales, por demás, se negó por problemas religiosos, así como tampoco se presentó ninguna complicación secundaria al uso de la eritropoyetina en la madre ni en el recién nacido.

A las 38 sem de gestación, se decidió realizar cesárea, la cual transcurre sin problemas y es seguida, hematológicamente, hasta el primer mes del puerperio, cuyos parámetros se exhiben en las tablas mencionadas.

## COMENTARIOS

En esta paciente, el comienzo de su embarazo con una anemia severa de origen multifactorial, déficit de eritropoyetina por disfunción de su injerto renal, déficit de hierro constatado en los exámenes complementarios realizados, a lo que se añade el embarazo, donde el incremento del volumen sanguíneo circulante y el consumo de

hierro, secundario a la presencia del feto, hacían presagiar un pronóstico desfavorable; más aún ante la negativa de la enferma a someterse a transfusiones sanguíneas.

La anemia en el embarazo se asocia con infecciones (pielonefritis), riesgo de *shock* por pérdida aguda de sangre frecuente en la gestación, partos prematuros, insuficiencia placentaria e hipertensión, así como también riesgos fetales que van desde la prematuridad y el retardo en el crecimiento, hasta un incremento de la mortalidad.<sup>13,14</sup>

El uso de la eritropoyetina humana recombinante, de fabricación nacional, asociada con una adecuada ferroterapia, permitió la evolución satisfactoria tanto de la madre como del niño, se logró llegar al parto con una Hb de 10,5, casi ideal en esta enferma para afrontar esta situación, aminorando además el peligro de isquemia a nivel del injerto renal.

Se concluye, que el uso de este medicamento es una opción eficaz para el tratamiento de la anemia, tanto durante el embarazo como en el trasplante renal.

## SUMMARY

The case of a 24-year-old white female patient with history of chronic tubulo-interstitial nephritis that arrived at degree IV chronic kidney failure is presented. She underwent dialysis for 2 years and received a kidney transplant from a live donor and, 3 years later, with a certain deterioration of the renal function, she was diagnosed a 20-week pregnancy with a severe multifactorial anemia. She was treated with human recombinant erythropoietin made in Cuba at doses of 50 U/kg twice a week until a month after delivery. A satisfactory evolution of pregnancy and the function of the kidney transplant with no secondary effects either in the mother or in the newborn infant were attained.

*Subject headings:* KIDNEY FAILURE, CHRONIC/complications; KIDNEY FAILURE, CHRONIC/drug therapy; PREGNANCY COMPLICATIONS, HEMATOLOGIC; ERYTHROPOIETIN, RECOMBINANT.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ira Zon L. The history of erythropoietin. En: Erythropoietin in Clinical Applications. Ed. Marc B. Garnick; 1990;1-27.
2. Jacobson LO, Goldwasser LF. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957;179:633-4.
3. Gutmann DF, Schwartz CJ. Pathogenesis of anemia secondary to chronic renal failure. *Kidney Int* 1998;2:568-71.
4. Sabota TJ. Erythropoietin treatment of end-stage renal disease North American experience. En: Erythropoietin in Clinical Applications. Ed. Marc B. Garnick 1990:1-27.

5. Scigalla P, Wieczorek L, Bicker V. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin: European experience. *Nephrol-Dial-Transplant* 1995;50:521-6.
6. Stein R, Abels R, Krantz S. Pharmacological doses of recombinant human erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;78:1658-63.
7. Ohls RK, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1998;119:781-8.
8. Goodnough LT. Erythropoietin in the surgical setting. En: *Erythropoietin in clinical applications*. Ed. Marc B. Garnick; 1990: 287-99.
9. Danko J, Huch R, Huch A. Epoetin alfa for treatment of postpartum anaemia. *Lancet* 1990;335:737-8.
10. Eichhorn KH, Luaner PA. Recombinant human erythropoietin in the treatment of post partum anemia. *Obstet Gynecol* 1992;80:127-31.
11. Eichhorn KH, Baver C, Eckardt KU. Lack of associations between fetal and maternal erythropoietin at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;50(1).
12. Huch R. Is there a need for erythropoietin treatment during and after pregnancy? En: *Erythropoietin, Molecular Physiology and Clinical Applications*. New York: Edit Baver C, 1993: 381-8.
13. Ratten GJ, Beischer NA. The significance of anaemia in an obstetric population in Australia. *J Obstet Gynecol. Br Commonw* 1992;79:228-37.
14. Göltner E. Die Bedeutung de Anämien in Gynakologic and Geburtshilfe. *Med Welt* 1997;32:1413-15.

Recibido: 6 de diciembre de 2000. Aprobado: 29 de enero de 2001.

Dr. *Gerardo Borroto Díaz*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.