La eritropoyetina como terapia

Alberto Restrepo

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) han podido prolongar la vida gracias al tratamiento con hemodiálisis. Desafortunadamente cuando la insuficiencia renal es inferior al 30% la anemia acompaña a estos pacientes en forma constante. Cerca de 90% de los pacientes en diálisis crónica tienen anemia severa con niveles de hemoglobina por debajo de 8 g%. Buen número de ellos necesita transfusiones de glóbulos rojos, en forma repetida.

El empleo de sangre conlleva varios riesgos: reacciones hemolíticas febriles y alérgicas, sensibilización a eritrocitos, plaquetas y leucocitos, transmisión de enfermedades como la sífilis, las hepatitis B y C, el citomegalovirus, el SIDA y otros virus como el herpes y el Epstein Barr que se asocian con tumores. Potencialmente pueden estimular el desarrollo de anticuerpos citotóxicos que limitan el éxito futuro del trasplante renal y pueden ser causa de la enfermedad trasplante contra huésped. La sangre puede tener efectos inmunosupresores que predisponen al desarrollo de neoplasias.

En la etiología de la anemia por insuficiencia renal se han implicado varios factores: disminución de la supervivencia de los eritrocitos, inhibidores de la uremia, exceso de aluminio, pérdida crónica de sangre, déficit de factores hematínicos, pero la causa esencial es la deficiencia de eritropoyetina; la cual en el adulto es producida 90% por el riñón y 10% por el hígado (1, 2).

En el adulto normal se estima una producción diaria, en la médula ósea, de tres mil millones de eritrocitos por kilogramo de peso. La masa de

eritrocitos circulantes se ajusta a su nivel óptimo para cumplir la función de transporte de oxígeno por medio de mensajes transmitidos a la médula ósea por un sensor de oxígeno en el riñón. Los mensajes son mediados por la hormona eritropoyetina la cual es modulada por factores cardiovasculares y renales que ejercen un control de retroalimentación en la producción

La eritropoyetina es una glicoproteína sintetizada en las células adyacentes a los túbulos renales proximales con características de células endoteliales de capilares peritubulares localizadas en la corteza renal (3). Su producción se hace en respuesta a sensores de oxígeno, probablemente una proteína heme (4). En la médula ósea la eritropoyetina se une a receptores específicos que están localizados en la membrana de los eritroblastos a los cuales activa estimulando la diferenciación celular, incrementando la síntesis de hemoglobina intracelular y permitiendo que los reticulocitos medulares entren precozmente a la circulación. Normalmente hay relación de retroalimentación entre las cifras de hemoglobina y los valores de eritropoyetina plasmática. Cuando la función renal es normal los niveles de eritropoyetina aumentan en la anemia y regresan a lo normal cuando ésta se corrige. En anemias con valores de hemoglobina de 6.6 g% los niveles plasmáticos de eritropoyetina aumentan más de 100 veces los normales. En la IRC este balance homeostático se pierde y la anemia se hace progresiva.

Desde la década de los 70 se pensó en corregir la anemia de la insuficiencia renal con eritropoyetina. Su purificación inicial fue un problema debido a los bajos niveles hallados en el plasma normal (4 a 26 uA). La eritropoyetina tiene bajo peso molecular y se elimina en la orina. Para su obtención, una fuente fue la recolección, concen-

Dr. Alberto Restrepo Mesa, FACP: Expresidente de la Sociedad Colombiana de Medicina Interna, Expresidente de la Sociedad Colombiana de Hematología, Exvicepresidente de la Sociedad Internacional de Hematología.

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

tración y liofilización de orina de pacientes con anemia aplásica o uncinariasis. En 1977 se obtuvo la purificación de la eritropoyetina obtenida de 2500 litros de orina de pacientes con anemia aplásica (5). Este adelanto permitió el diseño de métodos de radioinmunoensayo para su determinación cuantitativa (6). Luego facilitó a los investigadores de laboratorios comerciales AMGEN (7) y GENETIC (8), determinar la secuencia y composición de los aminoácidos de la eritropoyetina y construir varios polinucleótidos correspondientes. Con estos nucleótidos se identificó el gene de la eritropoyetina, se clonó y posteriormente se transfirió a células de ovario de hámster. El producto recombinante obtenido tuvo la misma composición y secuencia de aminoácidos de la eritropoyetina humana natural, idéntica composición de azúcares, no fue inmunogénico y pudo ser producido en grandes cantidades y estar disponible para uso clínico en 1985. Los ensayos clínicos efectuados con eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) en pacientes con anemia por enfermedad renal terminal, fueron un éxito definitivo (9). En Colombia, desde 1991 se expende en ampollas de 2.000 y 4.000 unidades.

Usos de la r-HuEPO

1. En pacientes con anemia por IRC en hemodiálisis.

Desde los primeros ensayos clínicos se observó una mejoría dramática y constante de la anemia (9, 10), se eliminó la dependencia de las transfusiones y mejoraron los síntomas de fatiga física, anorexia, frialdad, los trastornos del sueño, la depresión, el desinterés sexual, la lentitud mental y la calida de vida. Resultado que ha sido confirmado en miles de pacientes.

García y col. han efectuado un estudio multicéntrico en Colombia en pacientes anémicos con IRC en diálisis que aparece en este número de Acta Médica Colombia (12). En cuarenta y un pacientes adultos se administró la r-HuEPO a la dosis de 50 U/kg, tres veces por semana y la hemoglobina ascendió de 7.1 g% a 10.5 g%, en tres meses, en 93% de los pacientes. La dosis de r-HuEPO recomendada por la FDA (Food and Drug

Administration) es de 50 a 100 U/kg de peso, tres veces por semana.

En otro estudio (11) se observó que la respuesta hematológica deseada, hemoglobina de 11.6 g%, se alcanzó en el 28% de los casos a la dosis de 40 U/kg de r-HuEPO. Con dosis de 80 U/kg se obtuvo en 75% y con dosis de 120 U/kg en 93%. En la práctica se recomienda 50 U/kg, tres veces por semana, con la cual se obtiene un aumento lento pero constante del valor de hemoglobina en un período de cuatro a seis semanas. La hemoglobina debe ascender a 10.0 u 11.3 g% y permanecer a este nivel. Si la hemoglobina sube de este valor debe disminuirse la dosis de eritropoyetina. Si la dosis de eritropoyetina es insuficiente para alcanzar la cifra de hemoglobina deseada, debe incrementarse gradualmente. El control periódico de las cifras de hemoglobina es necesario debido a que los requerimientos individuales son variables. La vía de administración de la r-HuEPO puede ser venosa o subcutánea. En principio la vía fue venosa por la facilidad, para pacientes en diálisis. Por esta vía se obtiene un pico sanguíneo rápido y una vida media de 9,2 horas. La vía subcutánea permite la administración de la droga por el propio paciente. La droga se libera en forma lenta del tejido subcutáneo y el pico sanguíneo no es tan notorio como con la vía venosa, pero los niveles plasmáticos son más sostenidos, cerca de 16 horas de vida media.

Son varias las causas por las cuales puede no obtenerse respuesta hematológica óptima; una de ellas es la deficiencia de hierro. Es necesario antes de iniciar el tratamiento con r-HuEPO asegurarse de que el paciente tiene buenos depósitos de hierro. Se cuantifica al encontrar una saturación de transferrina superior a 15% y/o ferritina sérica superior a 100 ng/dL. Debe suplementarse la terapia con la administración de sulfato ferroso oral a la dosis de 200 mg dos veces al día o hierro parenteral, una ampolla de hierro intramuscular después de cada hemodiálisis. Otra causa de pobre respuesta hematológica es la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12. También la coexistencia de procesos inflamatorios, neoplásicos, pérdida de sangre concomitante, talasemia, anemia refractaria,

hemólisis, intoxicación por aluminio y la osteítis fibrosa quística.

El éxito de la corrección de la anemia en pacientes con IRC en diálisis no está exento de complicaciones. En cerca de 30% de los pacientes se observa incremento de la presión arterial y es necesario iniciar o incrementar medicación antihipertensiva. El mecanismo de este fenómeno no es debido a la droga en sí, sino al aumento de la masa de eritrocitos y a la corrección de la vasodilatación preexistente que aumenta la resistencia vascular periférica. A mayor grado de anemia hay más posibilidades de presentar incremento de la presión arterial al corregir la anemia. Inclusive, pueden presentarse convulsiones. En un grupo de 450 pacientes tratados con r-HuEPO se presentaron 25 episodios de convulsiones (6%), la mayoría de ellos en los tres primeros meses de tratamiento cuando fueron más notorias las elevaciones de la hemoglobina y de la presión arterial. En este período los pacientes se deben monitorizar, en especial, si hay historia de convulsiones y administrar la dosis adecuada de r-HuEPO. Puede presentarse hipercoagulación con oclusión de la fístula arteriovenosa. Este estado de hipercoagulabilidad o normalización de la coagulación está relacionado con el incremento de la masa de eritrocitos, aumento de plaquetas y a la disminución del tiempo de sangría, que se halla aumentado en la uremia. Su frecuencia es esporádica y puede prevenirse incrementando ligeramente la dosis de heparina (13).

En un grupo reducido de pacientes, menos de 10%, al recibir la r-HuEPO por vía venosa o subcutánea, se puede presentar un síndrome similar a la gripe: malestar general, catarro, astenia, adinamia que puede durar algunos minutos o varias horas. Se puede prevenir o disminuir esta molestia con la administración de ácido acetilsalicílico o acetaminofen.

Otro factor para tener en cuenta en su prescripción es el costo. El tratamiento anual de un paciente con anemia por IRC en diálisis es de tres a seis millones de pesos, costo que debe asumir el paciente ya que nuestras instituciones hospitalarias no están en capacidad de hacerlo. Es de esperaren

un futuro cercano, que su precio sea más razonable para que un número mayor de pacientes pueda recibir la droga en forma permanente.

2. En pacientes con IRC en prediálisis.

Se ha tratado con r-HuEPO a pacientes con IRC y anemia en prediálisis, administrándola venosa o subcutánea tres veces por semana. El resultado ha sido la corrección de la anemia en forma constante y similar a lo obtenido en pacientes con diálisis. Es interesante observar que el tratamiento precoz con eritropoyetina mantiene la capacidad funcional del paciente, el interés y la capacidad de trabajo antes de que aparezcan los efectos depresivos de la anemia (15).

3. Se ha renovado el interés y la práctica de la auto transfusión o transfusión autóloga, en especial para evitar los múltiples riesgos de la transfusión homóloga. En cirugía electiva ortopédica o cardiovascular, una persona normal puede donar previamente cuatro unidades de sangre en un período de tres semanas. Cuando al paciente en este programa, además de recibir el hierro, se le administra r-HuEPO, 600 U/kg bisemanal, puede donar más unidades de sangre y llega a la cirugía con cifras más altas de hemoglobina (16).

4. Los pacientes con SIDA frecuentemente tienen anemia la cual se puede incrementar con el tratamiento con zidovudina y requieren transfusiones repetidas. La administración de r-HuEPO, 100 U/kg de peso tres veces por semana, en los meses siguientes al tratamiento, redujo el número de los pacientes que necesitaron transfusiones o el número de unidades de sangre necesarias (17).

5. La anemia es común en pacientes con cáncer. Puede deberse a la enfermedad misma, ser anemia de la enfermedad crónica, o a los efectos de la terapia concomitante (cisplatino) o radioterapia. En ellos los niveles de eritropoyetina circulante son más bajos que los esperados para el grado de anemia. La administración de r-HuEPO a la dosis de 50 a 150 U/kg, tres veces por semana, ayuda a corregir la anemia (18). Se ha observado este efecto benéfico en pacientes con mieloma múltiple (19) y en algunos pacientes con mielodisplasia (20,21).

6. La r-HuEPO puede tener efecto terapéutico

benéfico al corregir la anemia de casos seleccionados de pacientes con artritis reumatoidea (18).

Es muy satisfactorio que podamos los médicos colombianos disponer de eritropoyetina, para corregir la anemia, disminuir las transfusiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con daño renal, y también de pacientes con anemia de causa diferente pero que tienen déficit de eritropoyetina circulante.

REFERENCIAS

1. **Eschbach JW, Mladenovic J.** The anemia of chronic renal failure in sheep. Response to erythropoietin rich plasma *in vivo*. *J Clin Invest* 1984; **74**:434-441.
2. **Fried W.** The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. *Blood* 1973; **40**: 671-677.
3. **Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ.** Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by *in situ* hybridization. *Blood* 1988; **71**: 524-527.
4. **GolbergMA, Dunning SP, Bunn HF.** Regulation of the erythropoietin gene, evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1988; **242**: 1412-1415.
5. **Miyake T, Kung CK, Goldwasser E.** Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977; **252**: 5558-5564.
6. **Sherwood JB, Goldwasser E.** A radioimmunoassay for erythropoietin. *Blood* 1979; **54**: 885-893.
7. **Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al.** Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; **82**: 7580-7584.
8. **Jacob K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al.** Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; **313**:806-810.
9. **Eschbach JW, Egrie JC, et al.** 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* 1987; **316**: 73-78.
10. **Winearls CG, Oliver DO, et al.** Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained on chronic haemodialysis. *Lancet* 1986; **2**: 1175-1178.
11. **Eschbach JW.** New insights into the treatment of the anemia of chronic renal failure with erythropoietin. *Seminars in dialysis*. 1990; **3**: 112-121.
12. **García A, D'Achiardi R, Paredes D, et al.** Eritropoyetina recombinante humana (r- HuEPO) en pacientes con insuficiencia renal crónica. Estudio Multicéntrico en Colombia. *Acta Med Colomb* 1992; **17**: 5-10.
13. **Eschbach JW, Ademson JW.** Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 1988; **11**: 203-209.
14. **Lim VS.** Effect of recombinant human erythropoietin on renal function in humans. *Kidney Int* 1990; **37**: 131-136.
15. **Abels R.** Rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients treated with erythropoietin. *Semin Nephrol* 1990; **10**: 20-25.
16. **Goodnough LT, Rudnicks S, Price TH, et al.** Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1163-1168.
17. **Fischl M, Galpin JE, et al.** Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1488-1493.
18. **Oster W, Herman F, Gamm H, et al.** Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 956-962.
19. **Ludwig H, Fritz E, et al.** Erythropoietin treatment for anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; **320**: 1693-1699.
20. **Bowen DT, Cullian D, Jacob A.** The treatment of anaemia in the myelodysplastic syndromes with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1991; **77**:419-423.
21. **Pincus WT, Olsen NJ, Russell J, et al.** Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anaemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990; **89**: 161-168.