Nuevas indicaciones de la eritropoyetina en la práctica clínica

C. Fernández Lago y J. Batlle Fonrodona

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña.
Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

El empleo de la eritropoyetina recombinante (rHuEpo) modificó definitivamente el tratamiento y el curso evolutivo de la anemia del paciente con insuficiencia renal crónica (IRC) y está modificando el tratamiento de la anemia de otros pacientes no renales como anemias del prematuro, padecimientos oncohematológicos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y reducción de las transfusiones de sangre alogénica en cirugía. En el presente trabajo analizamos brevemente las indicaciones clínicas de la rHuEpo y las posibles complicaciones derivadas de su empleo.

Fernández Lago C, Batlle Fonrodona J. Nuevas indicaciones de la eritropoyetina en la práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2005; 205(7):337-40.

New indications for erythropoietin in clinical practice **The utilization of rHuEpo changed definitively the treatment and the natural history of anemia in patients with chronic renal insufficiency (CRI), and now is modifying the treatment of anemia of other non-renal patients as anemia of premature, anemia in onco-hematological illnesses, anemia in human immunodeficiency virus (HIV) infection, and for reduction of allogenic blood transfusions in surgery. We analyze briefly the clinical indications of rHuEpo and the possible complications secondary to its use.**

Introducción

La producción eritrocitaria (eritropoyesis) está regulada fundamentalmente por la eritropoyetina (Epo), que producida en el riñón, en respuesta a la hipoxia^{1,2}, actúa a nivel de los precursores eritropoyéticos CFU-E y proeritroblastos, asegurando su supervivencia, proliferación y maduración hasta convertirse en hemáties³. En condiciones normales el aporte suplementario de eritropoyetina recombinante (rHuEpo) aumenta la expansión de los precursores hematopoyéticos y la producción eritrocitaria, circunstancia que resulta de utilidad en la cirugía electiva y en la autodonación. En ciertas situaciones patológicas la Epo está muy reducida y como consecuencia disminuye la actividad eritropoyética, generándose una anemia. En estos casos el aporte rHuEpo puede restaurar la eritropoyesis. Por el contrario, en otras situaciones donde los niveles de Epo son suficientes para asegurar la eritropoyesis resulta dudoso que el aporte de dosis farmacológicas de rHuEpo pueda incrementar su actividad. En esos casos, por tanto, no parece razonable el aporte de rHuEpo.

Correspondencia: C. Fernández Lago.
Servicio de Hematología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Hospital Materno-Infantil. 1.ª planta.
Avda. del Pasaje, s/n.
15006 La Coruña.
Correo electrónico: CFerLag@canalejo.org
jbatlle@canalejo.org

Aceptado para su publicación el 22 de octubre de 2004.

En 1986 se dispuso de la rHuEpo para su empleo como sustituto de la transfusión en la anemia de los pacientes renales en diálisis⁴. Desde entonces, como consecuencia de su eficacia clínica y escasa toxicidad, su aplicación en el tratamiento de anemias de diferentes patologías ha ido en aumento. Sin embargo, la desigual respuesta obtenida y el alto coste generado han obligado a las autoridades sanitarias a restringir su aplicación a una serie de indicaciones autorizadas, en las que su empleo se ha demostrado exitoso, y existen guías clínicas al uso. En otra serie de padecimientos, donde hasta el momento no existe un amplio consenso para su empleo, puede solicitarse para uso compasivo.

Aplicaciones clínicas de la eritropoyetina recombinante

La rHuEpo ha modificado sustancialmente el tratamiento y la evolución de los pacientes con anemia secundaria a insuficiencia renal crónica, mostrándose asimismo muy útil en el tratamiento de la anemia secundaria a otros padecimientos (tabla 1). Actualmente su empleo constituye una buena alternativa a la transfusión.

La anemia renal

El tratamiento con rHuEpo en la anemia de la insuficiencia renal crónica se puede considerar como la *gold standard* de su empleo terapéutico⁵ por cursar

TABLA 1
Indicaciones de la eritropoyetina recombinante

Tratamiento de la anemia

IRC*
 Cáncer*
 Prematuridad*
 VIH

Mantenimiento de la eritropoyesis

Tratamiento quimio/radioterápico*

Incremento de la actividad eritropoyética para sustituir a la transfusión o para obtener más unidades en la autotransfusión

Rechazo de la transfusión por motivos de conciencia*
 Cirugía cardíaca u ortopédica*

Otras complicaciones

Insuficiencia renal aguda
 Anemia del paciente crítico
 Neuroprotección
 Fallo cardíaco crónico

IRC: insuficiencia renal crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
 * Indicaciones autorizadas.

la anemia renal con un déficit en Epo. Como respuesta al tratamiento se incrementa la Hb, aumenta la tolerancia al ejercicio de los pacientes y mejora su calidad de vida. Asimismo, se reduce la dependencia hospitalaria y permite al paciente, en muchos casos, desarrollar una vida laboral activa⁶.

Anemia del prematuro

Los neonatos prematuros con pesos inferiores a 1.300 g son objeto de transfusiones durante su ingreso en las unidades de neonatología como consecuencia de las múltiples determinaciones analíticas realizadas, asociándose además una baja producción de Epo. La administración de rHuEpo, en especial si se administran más de 600 UI/kg/semana, disminuye los requerimientos transfusionales. Por otra parte, además de evitar el riesgo inherente a la transfusión, la administración de rHuEpo parece reducir la incidencia de enterocolitis necrotizante en estos pacientes⁷.

Anemia asociada a tumores sólidos

Los pacientes con tumores sólidos pueden presentar anemia en el momento del diagnóstico o bien desarrollarla en el curso del tratamiento, en especial si son tratados con platino o derivados, ya que presentan un déficit de Epo endógena, siendo subsidiarios de tratamiento con rHuEpo.

En general el tratamiento con rHuEpo incrementa el nivel de Hb y reduce los requerimientos transfusionales, mejorando la resistencia al ejercicio y la calidad de vida de los mismos. Cuando es administrada antes de la quimioterapia previene el descenso de Hb en el 50% de los casos⁸, reduciendo los requerimientos transfusionales y aumentando la capacidad funcional de los pacientes. En estudios recientes se demostró que una Hb normal o casi normal antes de la radioterapia, con o sin quimioterapia, mejoraría la respuesta al tratamiento⁹.

A pesar de la favorable respuesta encontrada debemos tener presente el nivel sérico de Epo antes de iniciar un

tratamiento y, en caso de estar elevada, pensar en otros factores como responsables de la anemia y en que difícilmente responderá al tratamiento con rHuEpo.

Anemia del mieloma, linfoma de bajo grado y leucemia linfática crónica

La anemia es muy frecuente en estos pacientes, en parte relacionada con una baja producción de Epo¹⁰, incide directamente en el estadio de la enfermedad (mieloma y la leucemia linfática crónica [LLC]) y es causa de una intensa fatiga que los conduce a una importante pérdida de calidad de vida. En estos pacientes la corrección de la anemia se suele tratar con transfusiones periódicas, lo que entraña dificultades en su control. Si administramos rHuEpo después de la quimioterapia, previamente a la misma, o como mantenimiento se incrementa la Hb y se reducen las transfusiones^{11,12}. No obstante, es necesario hacer constar que la respuesta al tratamiento se puede demorar más de 4 semanas en algunos pacientes.

Síndromes mielodisplásicos

La anemia en los síndromes mielodisplásicos es el resultado de una lesión clonal de los precursores hematopoyéticos. Se caracteriza por ser refractaria al tratamiento y suele cursar con valores de Epo superiores a 250 U/l. La respuesta a la rHuEpo no supera el 25% de los casos e incide en los pacientes con mayor tasa de Hb y Epo inferior a 200 U/l. En algunos ensayos la asociación de G-FSC o talidomida ha dado lugar a un mayor número de respuestas. El tratamiento es, en general, bien tolerado y no se asocia a un mayor riesgo de leucemización¹³.

Anemia asociada a la cirugía

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca u ortopédica pueden perder hasta un 20% del volumen sanguíneo. La tendencia en estos casos es aportar sangre procedente de autodonación, que en ocasiones resulta escasa. El aporte de rHuEpo incrementa la actividad eritropoyética y permite recoger un número mayor de unidades durante la autodonación. Por otra parte, está demostrado que la administración de bajas dosis de rHuEpo (150 U/kg/semana) durante 3 ó 4 semanas antes de una intervención puede reducir las transfusiones en un 50% de los casos¹⁴.

Anemia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana

La anemia está presente en las dos terceras partes de los pacientes con sida, en particular los tratados con zidovudina, y se considera que su nivel de Hb debería mantenerse normal o casi normal. Si la Epo es inferior a 500 U/l, el aporte de rHuEpo (24.000-48.000 U/semana) puede corregir la anemia, mejorando considerablemente la calidad de vida y la supervivencia¹⁵.

Fallo cardíaco crónico

La anemia se presenta con frecuencia en los pacientes con fallo cardíaco crónico, en especial en los ancianos donde sus repercusiones son mayores. Es el resultado de un proceso crónico en el que coinciden excesiva producción de citocinas, estado de malnutrición y hemodilución secundaria al incremento del volumen plasmático. En estos pacientes el tratamiento con hierro intravenoso y rHuEpo da lugar a una respuesta favorable^{16,17}. Se incrementa la resistencia al ejercicio, disminuye la fatiga y desciende el empleo de diuréticos, mejorando la calidad de vida y la supervivencia.

Otras indicaciones

Hasta el momento se ha ensayado la rHuEpo en algunas otras patologías con desigual resultado, probablemente por la interferencia de otros factores en el desarrollo de la anemia. En algunos casos, como la insuficiencia renal aguda, la neuroprotección o en la anemia del paciente crítico, los resultados parecen alentadores, siéndolo en menor medida en las anemias de origen corpuscular (esferocitosis, hemoglobinopatías) o en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Optimización del tratamiento con eritropoyetina recombinante

La rHuEpo resulta altamente eficaz y tiene escasos efectos adversos, por lo que su empleo resulta muy atractivo para el tratamiento de la anemia. No obstante, tiene un coste elevado y su eficacia está limitada a un grupo específico de pacientes. Debemos, por tanto, restringir su empleo y apoyar su indicación en los predictores de la respuesta a la rHuEpo. Aunque se han propuesto diversos predictores (parámetros eritrocitarios, Epo sérica, receptor soluble de la transferrina (TfRs), perfil férrico), estudios recientes demuestran que el único predictor real es la relación logarítmica entre la Epo sérica y la Epo prevista para el nivel de Hb¹⁸.

Respuesta ineficaz a la eritropoyetina recombinante

La rHuEpo no siempre resulta eficaz en el tratamiento de la anemia, aun en los casos donde está muy justificado su empleo. Habitualmente consideramos que no hay respuesta si después de 4 semanas de tratamiento a la dosis estándar la Hb no supera los 10 g/dl. Las causas de la falta de respuesta pueden obedecer a diversos factores (tabla 2) que, independientemente o combinados, imposibilitan una adecuada respuesta al tratamiento, obligándonos a su identificación para neutralizar su efecto o para suspender la rHuEpo y buscar otras alternativas terapéuticas.

Complicaciones derivadas del empleo de la eritropoyetina recombinante

Junto a efectos indeseables clásicos derivados del tratamiento con rHuEpo (síndrome pseudogripal, hiper-

TABLA 2
Causas de respuesta ineficaz a la eritropoyetina recombinante

Terapéuticas
No se cumple el tratamiento
La dosis es incorrecta
Patológicas
Deficiencia en hierro, ácido fólico, vitamina B ₁₂
Proceso crónico intercurrente
Hemorragia o hemólisis
Desórdenes metabólicos
Afectación de la MO: metástasis, fibrosis, etc.
Aplasia pura de la serie roja
Complicación muy rara del tratamiento con rHuEpo

rHuEpo: eritropoyetina recombinante.

tensión en pacientes renales, trombosis asociada a rápido incremento en la Hb, reacciones alérgicas, hiperpotasemia y trombocitosis) se han comunicado al menos 200 casos de aplasia pura de serie roja (APSR), fundamentalmente en pacientes renales y algún caso de síndrome mielodisplásico. La APSR se asocia a la presencia de anticuerpos anti-Epo.

El manejo de la APSR incluye:

- 1) Confirmación por biopsia de médula ósea (MO).
- 2) Demostración de anticuerpos anti-Epo.
- 3) Suspensión de de la rHuEpo.
- 4) Instauración de tratamiento inmunosupresor con o sin inmunoglobulinas asociadas.
- 5) Soporte hemoterápico si es preciso^{18,19}.

Conclusiones

El empleo de la rHuEpo modificó definitivamente el tratamiento y el curso evolutivo de la anemia del paciente en IRC y está en camino de modificar el tratamiento y condiciones de vida de otros muchos pacientes con anemia de origen diverso. No obstante, su alto coste y la ausencia de respuesta en un buen número de casos hace necesario que su empleo se circunscriba al grupo de pacientes en los que resulta realmente eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood*. 1999; 94:1864-77.
2. Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. The pVHL-hiF-1 system. A key mediator of oxygen homeostasis. *Adv Exp Med Biol*. 2001;502:365-76.
3. Silva M, Grillat D, Benito A, et al. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL. *Blood*. 1996; 88:1576-82.
4. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986; 2:1175-8.
5. Cazzola M. Erythropoietin therapy: need for rationality and active surveillance. *Haematologica*. 2003;88:601-5.
6. Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, et al. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet*. 1990;335:489-93.
7. Ledbetter DJ, Juul SE. Erythropoietin and the incidence of necrotising enterocolitis in infants with very low birth weight. *J Pediatr Surg*. 2000; 35:178-81.
8. Case DC Jr, Bukonski RM, Carey RW, Fishkin EH, Henry DH, Jacobson RJ, et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemia cancer patients on combination therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:801-6.
9. Littlewood TJ. The impact of haemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol*. 2001;2 Suppl 8:49-53.

10. Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non Hodgkin lymphoma: a dosis finding and identification of predictors of response. *Blood*. 1995;86:4446-53.
11. Rose E, Rai K, Revicki D, et al. Clinical and health satates asesment in anemic chronic lymphatic leukaemia (CLL) patients trated with epoetin alfa. *Journal of the American Society of Hematology*. 1994;84:526.
12. Dammacco F, Silvestris F, Castoldi GL, Grassi B, Bernasconi C, Nadali G, et al. The effectiviness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. *Int J Clin Lab Res*. 1998;28:127-34.
13. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndrome. A metaanalysis of 250 patients for 17 studies. *Br J Haematol*. 1995;89:67-71.
14. Wurnig C, Schatz K, Noske H, Hemon Y, Dahlberg G, Josefsson G, et al. Subcutaneous low dose epoetin beta for the avoidance of transfusion in patients scheduled for elective surgery not elgible for autologous blood donation. *Eur Sur Re*. 2001;33:303-10.
15. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Anemia and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;19:29-33.
16. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1737-44.
17. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):294-9.
18. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002;346:1584-5.
19. Casadevall N. Antibodies against rHuEpo: native and recombinant. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 5:42-7.