



ERITROBLASTOPENIA INDUCIDA POR ERITROPOYETINAS

Borràs A, Costa J, Salvà P

Servicio de Farmacología Clínica
 Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
 Badalona

RESUMEN

Debido al aumento de casos de APSR, queda contraindicado el uso de epoetina alfa (EPREX®/EOPEN®) por vía subcutánea en pacientes afectados de anemia secundaria a IRC. En caso de sospecha de APSR y habiendo descartado otras causas, hay que detener el tratamiento con epoetina, realizar un examen de médula ósea y pedir anticuerpos antiepoetina. Los pacientes no deben ser tratados con otra epoetina, ya que existe reactividad cruzada.

Si bien la mayoría de casos de APSR se atribuyen a la epoetina alfa, también se ha descrito algún caso con epoetina beta y con darbepoetina y se han encontrado anticuerpos antiepoetina con los tres tipos de epoetinas.

La mayoría de casos publicados corresponden a pacientes tratados con epoetina por IRC por vía subcutánea, pero no puede descartarse la posibilidad de su aparición en pacientes tratados por otras indicaciones o por vía intravenosa.

Finalmente queda por aclarar el mecanismo por el cual aparece esta reacción adversa que algunos han relacionado con el proceso de obtención, bien por cambios en la formulación galénica del preparado o en la estructura glucídica de la molécula.

PALABRAS CLAVE

Aplasia medular, darbepoetina, epoetina alfa, epoetina beta, eritropoyetina.

El fracaso de la función hematopoyética se denomina insuficiencia medular y su efecto es una reposición inadecuada de los elementos sanguíneos consumidos. Desde el punto de vista morfológico y funcional existen dos grandes grupos de insuficiencias medulares: las cuantitativas y las cualitativas. La aplasia medular es una insuficiencia cuantitativa, producida porque las células progenitoras pluripotenciales pierden su capacidad de autorrenovación y/o autodiferenciación hacia los elementos hematopoyéticos más tardíos. Ésta se clasifica en congénita y adquirida y asimismo se subdivide en primaria y secundaria, aguda y crónica (ver Tabla 1).

La aplasia pura de la serie roja (APSR) es una insuficiencia medular adquirida caracterizada por anemia severa, reticulopenia (<1%) y eritroblastopenia (<0,5% de los eritroblastos maduros). En la tabla 2 se enumeran los posibles etiologías de la APSR.

Tabla 1. Clasificación de la aplasia medular.

- | |
|--|
| 1. CONGÉNITA. |
| 2. ADQUIRIDA |
| 2.A) PRIMARIA |
| 2.B) SECUNDARIA |
| 2.B.1) Aplasia pura de la serie roja adquirida aguda |
| 2.B.2) Aplasia pura de la serie roja adquirida crónica |

Tabla 2. Etiología de la aplasia pura de la serie roja

A P S R a d q u i r i d a a g u d a	Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Parvovirus B 19 • VHC • VIH • HTLV-1 • CMV • Otras: parotiditis, neumonía viral, rubeola, mononucleosis, meningitis, fiebre tifoidea, picadura de insectos
	Medicamentos o productos químicos	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamidas, cotrimoxazol, isoniazida, salicilatos, anfotericina B, clorpropamida, fenilbutazona, etc.. • Azatioprina • Interferón alfa-2b • Zidovudina
	Anemia hemolítica autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis aplásicas
A P S R a d q u i r i d a c r ó n i c a	Timoma	<ul style="list-style-type: none"> • >50% de los casos
	Enfermedades autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide • Lupus eritematoso • Anemia hemolítica autoinmune • Hepatitis crónica activa • Tiroiditis de Hashimoto • Anèmia pernicioso
	Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicas: LLC, MM, EH, LMC, MI • No hematológicas: carcinoma de estómago, de pulmón, de tiroides, de piel, de tracto biliar, de mama
	Linfocitosis crónica T	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo CD2, CD3, CD8, CD56
	Insuficiencia renal crónica (IRC)	

LA EPOETINA

La eritropoyetina es el factor estimulante de la diferenciación y maduración de precursores eritrocitarios que se produce, en un 90%, en las células intersticiales del riñón. La síntesis está regulada esencialmente por el nivel de oxigenación celular. En 1985 se clonó el gen de la eritropoyetina y posteriormente se aprobó la forma recombinante (rHuEPO) para el tratamiento de la anemia en pacientes dializados. Aproximadamente 3,5 millones de pacientes han sido tratados con rHuEPO, inicialmente por vía intravenosa y desde el 1990 por vía subcutánea (1). La eritropoyetina recombinante, se diferencia de la endógena por un patrón diferente de glicosilación que involucra principalmente la composición del ácido siálico de los grupos oligosacáridos. Es una glucoproteína obtenida a partir de células del ovario de hamster chino, mediante técnicas de DNA recombinante. En la práctica clínica, se utilizan dos tipos de epoetina: la epoetina alfa y la epoetina beta y se diferencian en que la primera tiene más residuos de ácido siálico que la segunda. También se ha sintetizado la darbepoetina, con un número mayor de cadenas glucídicas que las anteriores. Las aplicaciones clínicas son las anemias causadas por deficiencias en la producción de eritropoyetina natural o debidas a la inhibición por agentes citostáticos del proceso normal de producción de eritrocitos. Las más usuales son:

- Anemia en fase avanzada de la insuficiencia renal.
- Anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes con SIDA.
- Anemia secundaria al tratamiento anticancerígeno.
- Para aumentar la producción de eritrocitos previa a la donación autóloga de sangre.

La epoetina alfa es una hormona glucoproteica reguladora de la producción de glóbulos rojos. Indicada principalmente en la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en pacientes adultos y pediátricos en diálisis y en pacientes adultos en diálisis peritoneal, en la anemia severa de origen renal sintomática en pacientes que aún no están sometidos a diálisis, en el tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, en el aumento de producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación y disminución de exposición a transfusiones de sangre alogénica.

Nombre comercial: EPREX®/EPOPEN®.

La epoetina beta es una hormona glucoproteica reguladora de la producción de glóbulos rojos a partir de precursores eritroides de la médula ósea. Las principales indicaciones son la anemia por insuficiencia renal crónica en pacientes sometidos a diálisis, la anemia renal sintomática en pacientes que aún no han sido sometidos a diálisis, prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer de 750 a 1500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas, la prevención y el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores sólidos tratados con quimioterapia y platino susceptible de inducir anemia (cisplatino: 75 mg/m²/ciclo, carboplatino: 350 mg/m²/ciclo) y el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de grado bajo o leucemia linfocítica crónica que tienen déficit relativo de eritropoyetina y estén recibiendo terapia antitumoral. También para aumentar el rendimiento de la sangre autóloga de pacientes incluidos en un programa de predonación. Nombre comercial: NEORECORMON®.

La darbepoetina alfa se diferencia de la epoetina en el número de cadenas glucídicas unidas a la estructura proteica, ya que la darbepoetina tiene cinco y la epoetina tiene tres. Desde el punto de vista farmacocinético, presenta una biodisponibilidad subcutánea similar a la epoetina alfa, (35-40%) pero la semivida de eliminación es mayor en la darbepoetina (25,3h frente a las 8h de la epoetina) por eso ésta precisa una única administración semanal a diferencia de las tres por semana que necesitan las epoetinas alfa y beta. Las principales indicaciones son la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica en adultos y niños mayores de 11 años y la anemia en pacientes adultos con tumores sólidos (no hematológicos) tratados con quimioterapia. Nombre comercial: ARANESP®.

Los efectos secundarios más frecuentes de las epoetinas son:

Hipertensión, cefalea, artralgias, náuseas, vómitos, edema, astenia, dolor anginoso, mareo, trombocitosis, convulsiones (encefalopatía hipertensiva), policitemia (2), exantema cutáneo, síntomas "flu-like", hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y dolor en el punto de inyección. Se han descrito casos de alucinaciones visuales (3) y también casos de APSR.

APSR producida por epoetina

Los pacientes presentan un cuadro clínico similar: anemia arregenerativa generalmente normocítica y normocrómica, recuentos de plaquetas y granulocitos normales y ausencia de precursores de la eritropoyesis en el aspirado de la médula ósea. En la mayoría de casos se detectan anticuerpos antieritropoyetina. El efecto aparece repentinamente, al cabo de 10 meses de media de tratamiento con epoetina (límites entre 1 mes y 92 meses) (Agencia Española del Medicamento) y se caracteriza por resistencia a la terapia, hasta incluso con dosis más altas de epoetina. La eritroblastopenia se confirma por examen medular y la detección de anticuerpos antieritropoyetina en el suero. Hay que señalar que los anticuerpos antiepoetina presentan también reactividad cruzada con la eritropoyetina endógena y con las otras epoetinas (4).

¿Qué hacer?

En caso de resistencia al tratamiento con rHuEPO, descartar que no haya hemorragia, hemólisis, toxicidad por aluminio, o bien déficit de hierro, ácido fólico ó vitamina B12. También descartar otras causas de APSR (ver Tabla 2). Si no se identifica ninguna causa alternativa realizar un examen de médula ósea. Si se diagnostica la APSR, suspender inmediatamente el tratamiento y considerar la determinación de anticuerpos frente a eritropoyetina. No cambiar a otra eritropoyetina ya que existe reactividad cruzada (4) e iniciar el tratamiento apropiado. Si se considera necesario la

realización de una prueba de anticuerpos, ponerse en contacto con los laboratorios titulares de la autorización de la comercialización.

Vía de administración y tipos de epoetinas

A pesar que la mayoría de casos de APSR han sido tratados con epoetina alfa, también se ha descrito algún caso con epoetina beta (5) y con darbepoetina (6) y se han encontrado anticuerpos antiepoetina con los tres tipos (alfa, beta y darbepoetina). Hay un caso descrito de un paciente que sufría reacciones cutáneas en el lugar de inyección subcutánea con los tres tipos de epoetina, y que al recibir una dosis de darbepoetina por vía intravenosa, reprodujo la urticaria en el lugar donde se le había inyectado por vía subcutánea la epoetina alfa y beta. Esto nos hace pensar el importante papel de la vía subcutánea para generar anticuerpos antiepoetina y que las reacciones en el lugar de inyección pueden producir una primera sensibilización y preceder al desarrollo de una anemia severa semanas después (7). La piel tiene un complejo sistema de inmunidad con diferentes células que contribuyen a presentar los antígenos y dar lugar a la correspondiente respuesta inmunitaria. Se especula que la exposición prolongada de epoetina subcutánea a estas células facilitaría la producción de anticuerpos (7), a pesar que su administración intravenosa también ha mostrado una incidencia estimada de APSR por la epoetina alfa y beta de 0,67 por 100.000 años-paciente y 0,27 por 100.000 años-paciente respectivamente (6).

Los últimos acontecimientos

Hasta 1998, sólo se habían detectado tres casos de anticuerpos antiepoetina después de la administración de rHuEPO (Alemania 1993, España 1996 y EEUU 1997) (1). A partir de este año, se han notificado diversos casos de sospecha de APSR por todo el mundo, relacionados con la administración de epoetina alfa por vía subcutánea en pacientes con IRC:

Epogen®, Procrit® y Eprex® son epoetinas registradas en Estados Unidos. Epogen® y Procrit® tienen una composición idéntica y sólo se distribuyen en este país. Eprex® tiene una composición diferente y se distribuye sólo fuera de Estados Unidos. En el periodo entre julio de 1997 a diciembre de 2001, 82 casos de APSR por epoetina fueron notificados. Cuatro recibían Epogen®, ninguno Procrit® y 78 Eprex®. En este periodo Eprex® aumentó las ventas de 16,8 millones (entre jeringas y viales) a 30,9 millones. El sumatorio de ventas de Epogen® y Procrit® en el mismo periodo pasó de 23,1 millones a 35,1 millones. Así pues, el incremento del consumo por sí mismo no parece ser el causante del incremento de casos de APSR. La epoetina distribuida en Estados Unidos parece no estar relacionada con este

Tabla 3. Casos comunicados de sospecha de APSR a escala mundial, hasta el 31 de mayo del 2002, en pacientes tratados con EPREX®/EPOPEN®: (Agencia Española del Medicamento)

	Año no notificado	1988 a 1998	1999	2000	2001	2002 (hasta 31/5/2002)
Casos, por año de aparición de APSR	33*	3	12	17	60	16
Exposición a EPREX®/EPOPEN® en pacientes con IRC (x 100.000 años-paciente)		8,93**	2,09	2,26	2,48	1,14

* De los 33 casos, 3 fueron comunicados en el 2000, 9 en el 2001 y 21 en el 2002

** La exposición entre 1988 y 1998 fue de 893.000 años-paciente que sería el resultado de sumar el tiempo de exposición individual de cada paciente con IRC.

monitorización de los pacientes que reciben esta sustancia (8).

La información disponible hasta el **30 de septiembre del 2002** a nivel mundial es la siguiente (Agencia Española del Medicamento Ref: 2002/12. 2 diciembre 2002):

*Se han notificado 179 casos de sospecha de aplasia pura de la serie roja asociada a epoetina alfa. Todos estos casos de los cuales se dispone de información sobre la indicación terapéutica y la vía de administración involucran a pacientes con IRC que recibían epoetina alfa por vía subcutánea.

*En 155 de los 179 casos, el diagnóstico se ha confirmado mediante examen de médula ósea.

*Se han detectado anticuerpos contra la eritropoyetina en 112 de un total de 136 casos en los que se disponía de resultados analíticos.

*El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recogido hasta el 10 de octubre del 2002, 26 casos de sospecha de aplasia pura de la serie roja, de los cuales 21 fueron confirmados con el examen de médula ósea y 14 con anticuerpos anti-eritropoyetina. Todos estos casos, de los que se dispone información específica, se refieren a pacientes con IRC que estaban en tratamiento con **epoetina alfa por vía subcutánea**.

*La Agencia Española del Medicamento modificó de forma urgente la información incluida en la ficha técnica y prospecto de EPREX®/ EPOPEN® y consideró necesario incluso hacer las siguientes puntualizaciones:

• **La CONTRAINDICACIÓN de la administración subcutánea de la epoetina alfa en pacientes con IRC** se hizo efectiva a partir del 12 de diciembre de 2002. Se tiene que modificar el tratamiento de los pacientes afectados por estas medidas, cambiando a la vía intravenosa o pasar, si fuera posible, a otras alternativas terapéuticas.

• La administración subcutánea NO está contraindicada en el resto de indicaciones terapéuticas autorizadas.

*En marzo del 2003 se publican 3 casos de APSR después de la administración de epoetina alfa en pacientes chinos afectados de IRC, constatando que se trata de un problema a nivel mundial (9).

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilibert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserin, Neus Rams, Pau Salvà, Emilia Sánchez, Joan Serra.

Secretaria tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde Junyent

Composició e impressió Ampans - Depòsit Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, debe solicitarse a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartado de Farmacia; Información para los profesionales sanitarios)