

Eritropoyetina humana recombinante

Dr. Juan Carlos Aguilera
Departamento de Investigación y Desarrollo. Laboratorios CILAG, S.A.

INTRODUCCION

El mecanismo de control de la Eritropoyetina ha venido siendo motivo de estudio durante más de un siglo y medio.

Los primeros estudios en animales pretendían averiguar que factor externo era el que regulaba la producción de eritrocitos. Pronto se comprobó que el oxígeno jugaba un papel muy importante. Una baja concentración de oxígeno en la atmósfera causaba un aumento de la hemoglobina (1). Sin embargo, también se pudo saber que la concentración de oxígeno no actuaba directamente sobre la médula ósea, sino a través de una sustancia del plasma (2).

Esta sustancia, Eritropoyetina, se describió como la encargada de actuar sobre la médula ósea cuando existía una disminución en la presión parcial de oxígeno en sangre o dicho de otra manera, cuando los tejidos recibían poco aporte de oxígeno.

Al mismo tiempo, se dedicaron grandes esfuerzos a localizar el lugar de producción de esta hormona hematopoyética. Por fin, su origen se descubrió en el riñón (3). Su mecanismo de secreción y

Ante una disminución en el aporte de oxígeno a los riñones, estos secretan Eritropoyetina (EPO), que a través de la circulación llega a la médula ósea, donde actúa sobre las células progenitoras de hematíes.

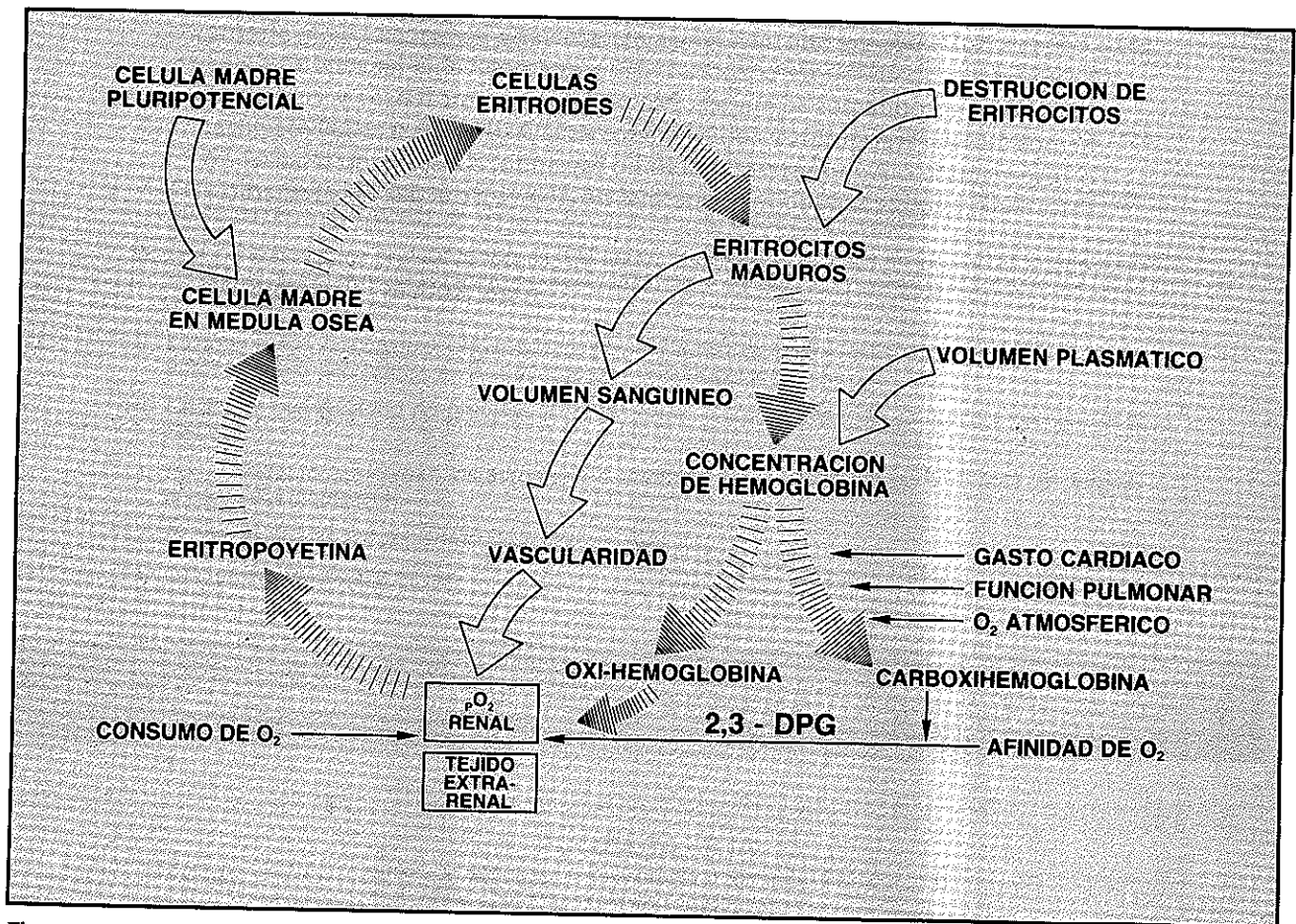


Figura 1. Mecanismo regulador de la producción de Eritropoyetina.

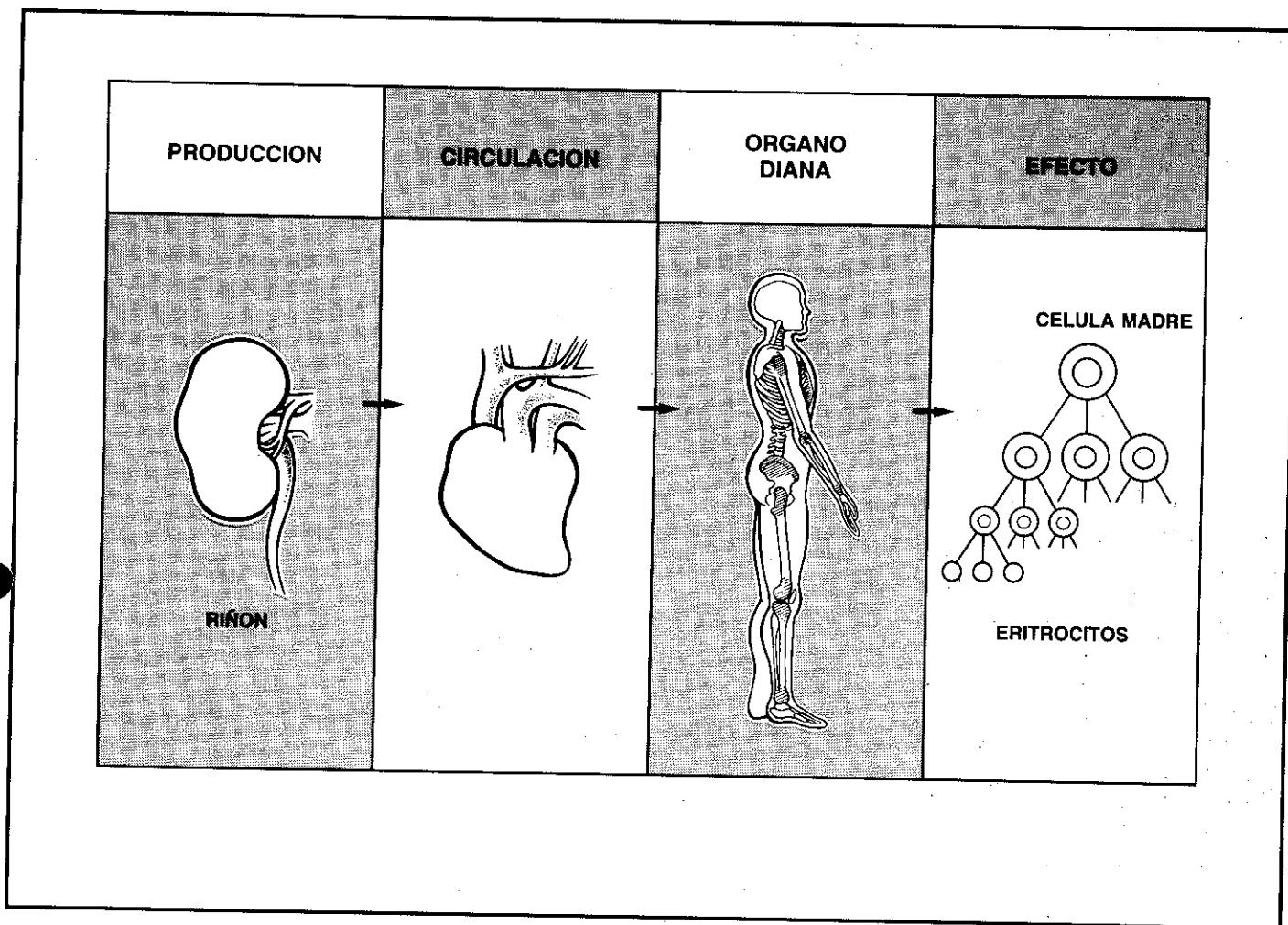


Figura 2. Historia natural de Eritropoyetina.

acción está descrito en la figura 1. Ante una disminución en el aporte de oxígeno a los riñones, estos secretan Eritropoyetina (EPO), que a través de la circulación llega a la médula ósea, donde actúa sobre las células progenitoras de hematíes. Como resultado hay un aumento de glóbulos rojos circulantes que compensan la anemia (fig. 2).

INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal crónica (IRC), con tratamiento sustitutivo con hemodiálisis es la enfermedad que más claramente resume una anemia por déficit de Eritropoyetina.

En la IRC los riñones no funcionan o lo hacen sólo parcialmente. La secreción de EPO está, pues, abolida o disminuída. La

médula ósea de los pacientes con IRC no recibe suficiente EPO para comenzar el proceso de formación de hematíes. Esto da lugar a una médula hipofuncionante, es decir, una anemia normocrómica, normocítica e hipoproliferativa.

Esta es la explicación de porqué en casi todos los pacientes con IRC existe un cuadro anémico que a veces requiere incluso transfusión.

En la IRC los riñones no funcionan o lo hacen sólo parcialmente. La secreción de EPO está, pues, abolida o disminuída.

OBTENCION DE ERITROPOYETINA

Una vez que se identificó al riñón como productor de EPO, el siguiente paso fue tratar de obtener EPO en cantidades suficientes para su uso terapéutico.

La purificación de esta hormona a partir de fuentes naturales es en extremo laboriosa y poco eficaz. Al principio se extraía de orina humana en pacientes con anemia aplásica. Sin embargo, se necesitaban 5.000 litros de orina para obtener EPO en cantidades suficientes para tratar a un paciente con IRC durante un año.

El disponer de hormona natural permitió caracterizarla perfectamente: estructura, secuencia de aminoácidos, etc.

Gracias a las técnicas de ingeniería genética, a partir de la es-

estructura de la hormona se puede:

- Identificar y aislar el gen responsable de la producción de EPO.

- Introducir este gen en una célula adecuada.

- Cultivar esta célula.

El cultivo de células con el gen de EPO humana en su interior produce una «Eritropoyetina Humana de origen DNA Recombinante» (r-HuEPO) idéntica en estructura y actividad a la Eritropoyetina natural (fig. 3).

El cultivo de células con el gen de EPO humana en su interior produce una «Eritropoyetina Humana de origen DNA Recombinante» (r-HuEPO) idéntica en estructura y actividad a la Eritropoyetina natural.

EFICACIA CLINICA DE r-HuEPO

r-HuEPO está disponible en la clínica desde hace poco tiempo. A pesar de este hecho, existe una creciente y sólida evidencia de su eficacia en distintas patologías. Los trabajos clínicos más numerosos se han publicado sobre insuficiencia renal crónica (IRC).

Los primeros trabajos con r-HuEPO iban destinados a determinar dosis, seguridad y eficacia. Se observó que cuanto mayor era la dosis, más rápido se producía el crecimiento en las cifras de hematocrito (4).

En la figura 4 se puede apreciar la relación lineal dosis-efecto. A mayores dosis de r-HuEPO (200 unidades por kilogramo de peso y

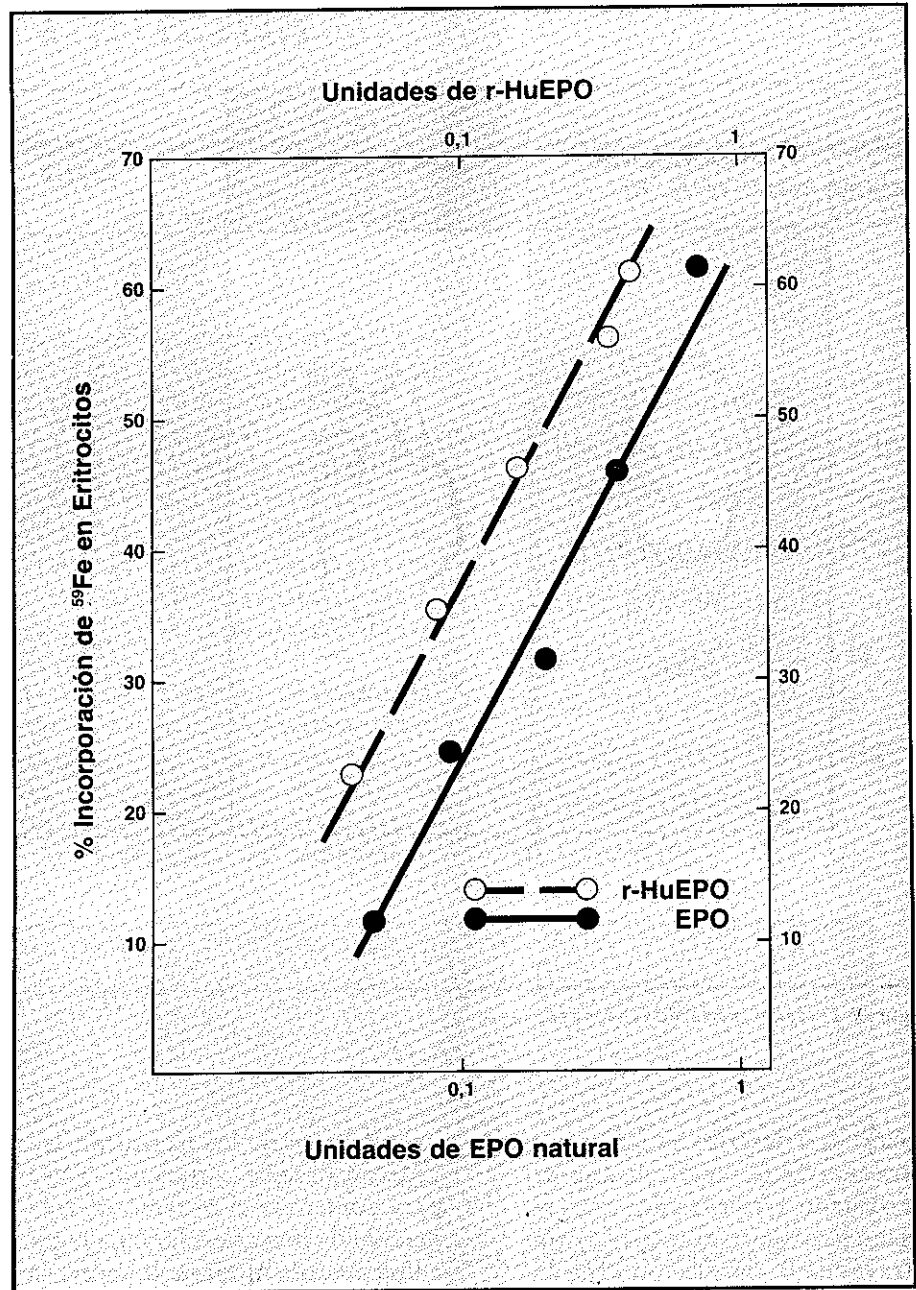


Figura 3. Comparación de la actividad biológica de EPO natural con r-HuEPO.

más), el aumento en el hematocrito se desarrolla en pocas semanas.

Sin embargo, la evaluación global de los datos de seguridad y eficacia hacen aconsejable la *dosis menor eficaz*. Trabajos más recientes como el «Estudio Multicéntrico Cilag» (datos sin publicar) señalan que con dosis menores de r-HuEPO, como 50 unidades por kilogramo de peso, se lo-

Trabajos recientes señalan que con dosis de r-HuEPO, como 50 unidades por kilogramo de peso, se logra efecto terapéutico.

gra el mismo efecto terapéutico.

Con esta dosis, se produce un aumento más lento del valor hematocrito, lo que permite al paciente adaptarse al nuevo estado de forma progresiva, y por tanto, más segura. Los datos mencionados indican que prácticamente todos los pacientes con anemia «de origen renal» responden a r-HuEPO.

Con dosis iniciales de 50 unidades por kilogramo de peso, y eventuales ajustes de dosis, se logra un aumento en las cifras de hemoglobina de 2 gramos/decilitro en un período de 6 a 10 semanas.

Los datos indican que prácticamente todos los pacientes con anemia «de origen renal» responden a r-HuEPO.

INDICACIONES

Como ya se ha dicho en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC), el riñón, fuente productora de Eritropoyetina, se encuentra afecto y no puede mantener los niveles de esta hormona. Se produce una anemia por déficit de Eritropoyetina.

La principal indicación del uso de r-HuEPO es la *anemia secundaria a insuficiencia renal crónica*.

El tratamiento con r-HuEPO es eficaz en prácticamente todos los pacientes con anemia secundaria a IRC y, de momento, resulta la indicación principal.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos indeseables asociados con r-HuEPO pueden clasificarse en dos grupos:

a) Aquellos que se relacionan con los efectos terapéuticos/farmacológicos producidos por el producto.

b) Efectos secundarios no relacionados.

a) *Relacionados*: Son aquellos que aparecen producidos por el aumento de la hemoglobina, es decir, por el efecto farmacológico de r-HuEPO. Entre estos se encuentran:

• *Cuadros de Hipertensión*: Aparecen sobre todo en pacientes con antecedentes hipertensivos o cuadros de hipertensión no controlada.

• *Problemas de la fístula*: Con una incidencia variable, pero que en diversos estudios [(4) y Estudio Multicéntrico Cilag] se sitúa en torno al 9%. Tiende a manifestarse sobre todo en aquellos pacientes en los que el acceso vascular no es perfecto. Estos datos son similares a los que se observan en una población dializada que no recibe r-HuEPO.

b) *No relacionados, con el efecto terapéutico de r-HuEPO*:

• *Dolor óseo y síntomas gripales*: Aparece con una frecuencia del 2%. Esta sintomatología ha disminuido su incidencia con la nueva forma de administración (ver más adelante).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

No existen contraindicaciones absolutas para el manejo de r-HuEPO.

El producto debe ser usado con precaución en aquellos pacientes con un cuadro de hipertensión no controlada. Es necesario monitorizar cuidadosamente los valores séricos de electrolitos y hemoglobina, ya que los datos señalan que los cuadros hipertensivos aparecen en pacientes con un respuesta rápida.

Se requiere manejo cuidadoso en pacientes con procesos isquémicos vasculares y antecedentes convulsivos.

A todos los pacientes que se les administre r-HuEPO se les debe medir la hemoglobina de forma regular, de manera que ésta se mantenga en un valor estable en-

Los efectos indeseables:

● Cuadros de Hipertensión.

● Problemas de la fístula.

● Dolor óseo y síntomas gripales.

tre 10 y 12 gramos/decilitro.

La corrección de la anemia puede aumentar el apetito, y por tanto, la ingesta de potasio. Si aparece una hiperkalemia, debe ajustarse la dieta.

Puede ser necesario ajustar las dosis de heparina durante la diálisis. No se requiere tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios.

Se recomienda administrar r-HuEPO con unas cifras de hierro aceptables.

INTERACCIONES

No se han descrito interacciones medicamentosas significativas entre r-HuEPO y otras terapias.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

La dosis inicial recomendada es de 50 unidades por kilogramo de peso después de cada sesión de hemodiálisis.

Esta dosis se debe mantener durante tres semanas. Si al cabo de este período la hemoglobina ha aumentado un 5% por encima de los valores de comienzo, se mantiene la misma dosis.

Si tras estas 3 semanas la hemoglobina no ha aumentado más de un 5%, entonces se debe aumentar la dosis en 25 unidades por kilo de peso. La nueva dosis, 75 unidades por kilo de peso, se administrará durante otras 3 semanas, al cabo de las cuales volverá a comprobarse las cifras de hemoglobina. Si ha aumentado un 5%, se

**No existen
contraindicaciones
absolutas para el
manejo de r-HuEPO.**

**Debe ser usado con
precaución en aquellos
pacientes con un
cuadro de hipertensión
no controlada.**

mantiene la dosis, si no se ha modificado, se eleva r-HuEPO en 25 unidades (100 unidades/kilo de peso).

La dosis máxima recomendada es de 150 unidades/kilo de peso. Se recomienda mantener al paciente entre 10 y 12 gramos por decilitro de hemoglobina.

ADMINISTRACION

- Preparar r-HuEPO para administración intravenosa, extrayendo mediante una jeringa el producto de la ampolla.

- Se recomienda hacer la preparación en condiciones estériles.

- Administrar r-HuEPO por vía intravenosa en uno o dos minutos. En pacientes con «síntomas gripales» administrar en 5 minutos.

- Administrar después de la sesión de hemodiálisis, cuando el paciente esté totalmente desconectado del sistema.

- Puede inyectarse directamente en vena o a través de la cánula de diálisis.

- No administrar en infusión o asociada a otros productos.

FORMA DE PRESENTACION/ ALMACENAJE

r-HuEPO viene en ampollas de 1 mililitro con 4.000 unidades.

Debe conservarse entre 2° y 8° C. Una vez abierta la ampolla,

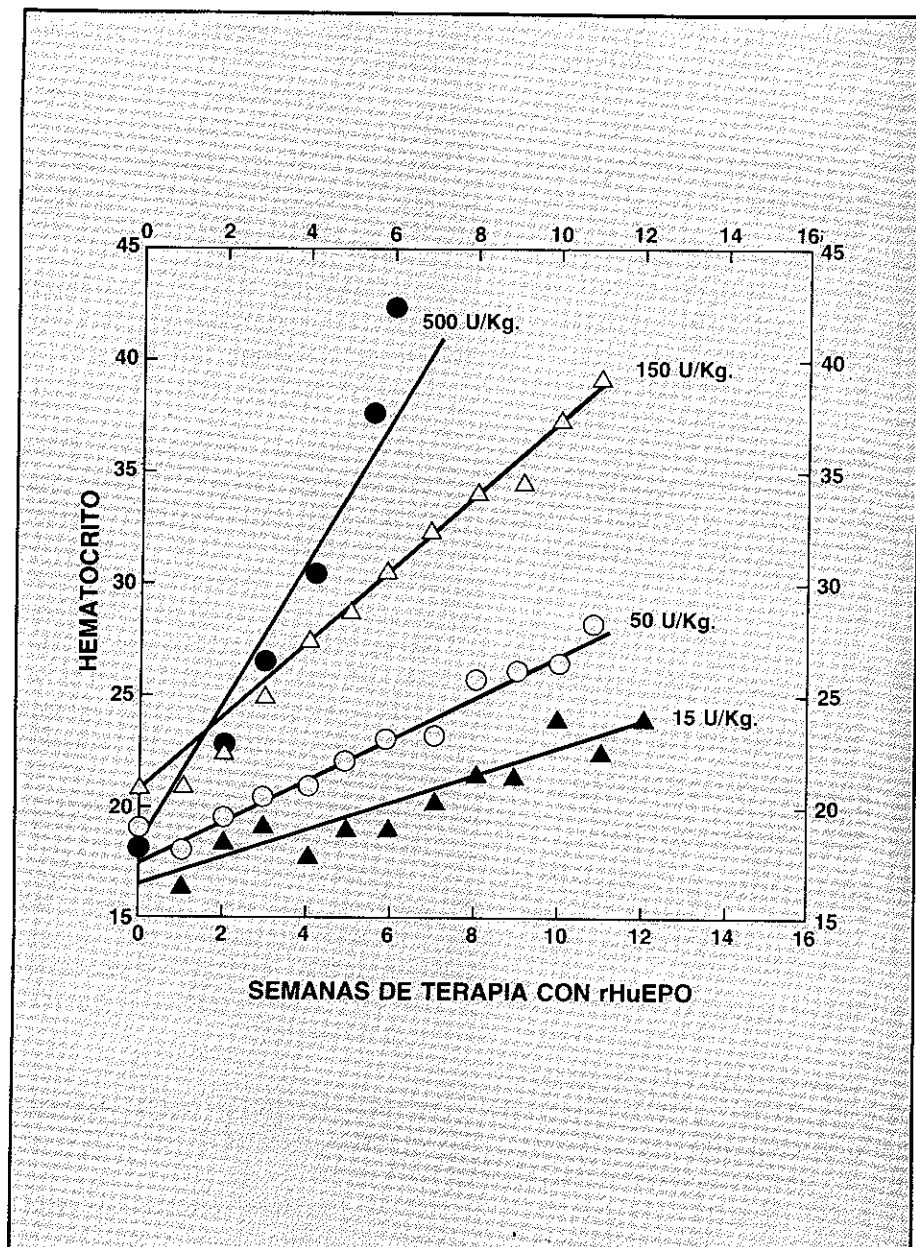


Figura 4. Variación del valor hematocrito para diferentes dosis de r-HuEPO administradas.

**Se requiere manejo
cuidadoso en pacientes
con procesos
isquémicos vasculares
y antecedentes
convulsivos.**

ésta puede quedarse en nevera hasta 48 horas después, siempre entre 2° y 8° C, y en condiciones estériles.

Bibliografía.

(1) Bert, P. «SUR LA RICHESSE EN HEMOGLOBINE DU SANG DES ANIMAUX VIVANT SUR LES HAUTES». Compt. Rend. Acad. Sci. 1882; 94:805-808.

(2) Carnot, P., Deflandre, C. «SUR L'ACTIVITE HEMAPOETIQUE DES DIFFERENTS ORGANES AU COURS DE LA REGENERATION DU SANG». Compt. Rend. Acad. Sci. 1906; 143:432-436.

(3) Erslev, A.J., «HUMORAL REGULATION OF RED CELL PRODUCTION». Blood, 1953; 8:349-352.

(4) Eschbach, J.W., Egrie, J.C., Downing, M.R. et al. «CORRECTION OF THE ANEMIA OF END-STAGE RENAL DISEASE WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN». N. Engl. J. Med. 1987; 316:73-78.