



COMENTARIO EDITORIAL

Aplasia pura de células rojas y anticuerpos anti-eritropoyetina: surgen nuevas evidencias pero persisten las dudas

R. Peces

Sección de Nefrología. Hospital General La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

Durante los primeros 10 años de tratamiento sólo se comunicaron 3 casos de anticuerpos anti-EPO¹⁻³. Desde 1998, el número de casos de aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con anticuerpos anti-EPO, continua creciendo de una forma alarmante. Según los datos proporcionados por el laboratorio productor de EPO alfa, a fecha de 31 de diciembre de 2002, el número de casos de APCR asociada al tratamiento con EPO alfa era de 224, con un incremento de la tasa de nuevos casos. Hasta ahora, el laboratorio productor había atribuido la APCR a tres factores primarios: la eliminación en 1998 de la seroalbúmina humana de la formulación preparada en Manatí (Puerto Rico) y distribuida fuera de USA, la administración subcutánea, y a problemas con el almacenaje y la manipulación. Esto explicaría el hecho de que la mayor cantidad de casos se hayan presentado en Europa. Sin embargo, hasta enero de 2003 se habían observado también 4 casos de APCR con EPO alfa en USA⁴.

Para minimizar o evitar el riesgo de desarrollar anticuerpos anti-EPO y APCR, en junio 2002 en una carta dirigida a los médicos, el laboratorio productor aconsejó administrar la EPO alfa por vía intravenosa, y desde diciembre 2002 la Agencia Española del Medicamento, al igual que otras agencias en otros países, ha establecido la contraindicación del empleo de EPO alfa por vía subcutánea, quedando autorizada sólo la vía intravenosa⁵. A favor de esta determinación iría el hecho de que muy pocos pacientes, si es que hay alguno, que habiendo recibido tratamiento únicamente por vía intrave-

nosa, han desarrollado esta complicación. Si la teoría del laboratorio, según la cual el problema radica en la vía de administración, fuera correcta, no se explicaría que el número de casos continúe incrementándose, ya que desde hace varios meses se está utilizando la vía intravenosa. Cabe la posibilidad de que la causa subyacente de la APCR sean los cambios producidos en la manufactura de la EPO alfa, y que la vía de administración no sea lo que conlleva la inmunogenicidad.

Tras la administración intravenosa de EPO potencialmente inmunógena, muchos antígenos son captados rápidamente por las células del sistema retículo endotelial en todos los tejidos, por el contrario, cuando los antígenos son administrados por vía subcutánea tiene lugar una retención más prolongada⁶. Si la EPO alfa puede producir anticuerpos neutralizantes por un mecanismo inmunogénico, la mejor vía para presentar los epítopos sería indudablemente la administración subcutánea.

Por otra parte, la EPO beta que siempre ha estado desprovista de seroalbúmina humana y no ha cambiado su formulación, se ha administrado al mismo tipo de enfermos en los mismos países, y no ha estado asociada de forma significativa a la APCR. No obstante, en el estudio de Casadevall y cols.⁷, se incluía un paciente tratado exclusivamente con EPO beta que desarrolló APCR, y recientemente se han comunicado 2 casos más con EPO beta^{8,9}. Además, el laboratorio productor de EPO beta ha declarado que hasta diciembre de 2002, había recibido 5 comunicaciones de pacientes tratados exclusivamente con EPO beta diagnosticados de APCR con anticuerpos anti-EPO positivos, y hasta marzo 2003, en 3 casos adicionales no ha podido excluirse una asociación entre el uso de EPO beta y el desarrollo de APCR⁴.

Hasta el momento no se ha publicado ningún caso en el que la darbepoetina alfa se haya asociado a

Correspondencia: Dr. D. Ramón Peces
Sección de Nefrología
Hospital General La Mancha-Centro
Avda. de la Constitución, 3
13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
E-mail: cpeces@varnet.com

APCR mediada por anticuerpos. Lo que sí se conoce, es que los anticuerpos neutralizantes frente a EPO alfa reaccionan de forma cruzada con otras proteínas eritropoyéticas incluida la darbepoetina alfa^{7,10}. Además, recientemente se ha comunicado un caso de APCR debido a anticuerpos anti-EPO beta que reaccionaron de forma cruzada con la darbepoetina alfa⁸. Por ello se recomienda no tratar con darbepoetina alfa a los pacientes con anticuerpos neutralizantes frente a cualquier EPO.

Es interesante resaltar que hasta ahora no se han observado casos de APCR inducida por EPO en pacientes con cáncer. Esto podría deberse a que en estos casos la duración del tratamiento es menor, la expectativa de vida es reducida y los enfermos tienen una inmunosupresión inespecífica. En estos pacientes el diagnóstico puede haber pasado desapercibido más fácilmente que en los enfermos renales. Sin embargo, recientemente se han diagnosticado 2 casos de APCR y anticuerpos anti-EPO en 2 pacientes con síndrome mielodisplásico que habían recibido, uno EPO alfa y otro EPO beta, durante 7 y 16 meses, respectivamente⁴.

Aunque la incidencia de APCR con las diferentes eritropoyetinas sea baja, parece evidente que el riesgo más elevado se encuentra asociado con el preparado de EPO alfa. El incremento de los casos comunicados coincide con la eliminación de la seroalbúmina humana de la formulación de EPO alfa distribuida fuera de USA con el fin de cumplir con las nuevas regulaciones de las autoridades europeas¹¹. En lugar de seroalbúmina humana se añadió polisorbato 80 y glicina, por lo que se ha especulado que esta formulación es menos estable, de manera que en circunstancias adversas, tales como la exposición prolongada a altas temperaturas, se pueden formar agregados de la molécula de EPO que tras su administración subcutánea aumenta la probabilidad de formación de anticuerpos. Se ha señalado también, que las pequeñas cantidades de silicona utilizada para lubricar las jeringas pre-cargadas puede incrementar la antigenicidad. La formulación de EPO beta siempre ha estado libre de seroalbúmina humana, pero la composición del estabilizador difiere del de la EPO alfa. Hay que señalar que la darbepoetina alfa contiene también polisorbato 80 como excipiente. Hasta la fecha no se ha publicado ningún estudio comparando la estabilidad de las diferentes preparaciones de eritropoyetina. Se desconoce si las sutiles diferencias en la composición de carbohidratos entre la EPO alfa y beta pueden tener alguna importancia en la inmunogenicidad^{12,13}.

Ante cualquier paciente en tratamiento con alguna proteína eritropoyética que presente una anemia inex-

plicada y tras descartar las causas más habituales de resistencia, debe sospecharse una APCR inducida por EPO y se debe investigar la presencia de anticuerpos neutralizantes^{14,15}. El diagnóstico debe basarse en la presentación clínica, con una disminución del recuento de reticulocitos por debajo de 10.000/mm³, la ausencia de precursores eritrocitarios en el aspirado de la médula ósea y la presencia de anticuerpos anti-EPO⁴. Los anticuerpos anti-EPO pueden detectarse mediante radioinmunoprecipitación o ELISA¹⁻³. La técnica de ELISA para la detección de los anticuerpos debe ser sensible y específica, evitando dar falsos positivos^{16,17}. La demostración y cuantificación de la actividad neutralizante de los anticuerpos anti-EPO sólo puede detectarse mediante bioensayos *in vitro*, basados en la incubación de precursores eritrocitarios o de una línea celular EPO-dependiente con el suero del paciente, donde se demuestre que son capaces de inhibir el crecimiento celular^{2,17}. Si estos fueran positivos debe suspenderse el tratamiento y no debe cambiarse a otro producto, ya que es muy probable que los anticuerpos reaccionen de forma cruzada con el nuevo. El continuar el tratamiento con la proteína eritropoyética puede dar lugar a reacciones anafilácticas graves⁸.

Una característica de los pacientes en el estudio de Casadevall y cols.⁷, es que en todos los casos la suspensión del tratamiento con EPO se siguió de una disminución del título de anticuerpos. En varios pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor los anticuerpos anti-EPO desaparecieron y algunos recuperaron la función eritropoyética. El tratamiento inmunosupresor varió en cada caso, aunque las drogas más frecuentemente utilizadas fueron los esteroides y la ciclosporina. Lo mismo que ocurrió en los dos primeros casos descritos de anticuerpos anti-EPO^{1,2}, los dos pacientes de la serie de Casadevall y cols., que recibieron un trasplante renal también normalizaron sus niveles de hemoglobina⁷. El trasplante renal proporciona la curación inmediata del cuadro, probablemente debido a los efectos de la terapia inmunosupresora y a pesar de que teóricamente la EPO endógena derivada del injerto podría estimular la respuesta inmune. Recientemente se han descrito 3 pacientes que habían sido tratados con EPO alfa, que desarrollaron el cuadro de APCR, 2 estaban en hemodiálisis y 1 no había sido dializado, y que respondieron al tratamiento con ciclosporina¹⁸. Otro caso con APCR y anticuerpos anti-EPO beta, con reacción cruzada frente a la darbepoetina alfa⁸, respondió bien al tratamiento con metilprednisolona. Se han ensayado con éxito variable otros tratamientos, tales como ciclofosfámido, dosis altas de gammaglobulina intravenosa y plasmaféresis⁴.

Mientras este artículo se encontraba en prensa, se ha publicado un nuevo caso de APCR con Epo alfa administrada por vía subcutánea, que tenía anticuerpos neutralizantes con reacción cruzada frente a darbepoetina alfa¹⁹. Este caso no respondió al tratamiento con esteroides e inmunoglobulinas.

A pesar de la indudable preocupación por el incremento en el número de casos, hay que tener en cuenta que la incidencia de APCR debida a anticuerpos anti-EPO alfa sigue siendo extremadamente baja, que no es una complicación necesariamente fatal, y que el cuadro en muchos casos. Por tanto, el beneficio del tratamiento con EPO es infinitamente superior a los riesgos²⁰. Aunque es difícil predecir lo que acontecerá en el futuro, los clínicos que utilicen el fármaco en sus diversos preparados deben permanecer alerta para detectar el cuadro precozmente. Hasta el momento presente, parece poco probable que pueda identificarse una causa única que explique el aumento en la incidencia de esta complicación. Si a pesar de las medidas tomadas, el número de nuevos casos continúa incrementándose, existen otras opciones de tratamiento como son el empleo de EPO beta y darbepoetina alfa.

ACLARACIÓN

El autor no tiene ningún tipo de conflicto de intereses que afecte a las opiniones vertidas en este artículo, ni se beneficia de subvención alguna que condicione las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bergrem H, Danielson BG, Eckardt KU, Kurtz A, Stridsberg M: A case of antierythropoietin antibodies following recombinant human erythropoietin treatment. En: Bauer C, Koch KM, Scigalla P, Wiczorek L, eds. Erythropoietin. Molecular physiology and clinical applications. Marcel Dekker Inc, New York: 1993; 265-273
- Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urrea JM: Antibodies against erythropoietin in a patient with erythropoietin resistant anemia. *N Engl J Med* 335: 523-524, 1996.
- Prabhakar SS, Muhlfelder T: Antibodies to recombinant human erythropoietin causing pure red-cell aplasia. *Clin Nephrol* 47: 331-335, 1997.
- Eckardt KU, Casadevall N: Pure red cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 18: 865-869, 2003.
- Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Agencia Española del Medicamento, 2 de diciembre de 2002.
- Chow KM, Szeto CC, Li PK: Intravenous versus subcutaneous EPO: Anything to do with pure red cell aplasia complication. *Am J Kidney Dis* 41: 266-267, 2003.
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P: Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346: 469-475, 2002.
- Weber G, Gross J, Kromminga A, Loew HH, Eckardt KU: Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins. *J Am Soc Nephrol* 13: 2381-2383, 2002.
- Krüger A, Schröer W, Röhrs F, Vescio G: PRCA in a patient with epoetin beta. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1033-1034, 2003.
- Carta de Amgen a los profesionales sanitarios de 31 de julio de 2002.
- Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, Braun MM: Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346: 1584-1586, 2002.
- Storring PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, Stenning BE, Lamikaura A, Rafferty B, Lee J: Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 100: 79-89, 1998.
- Skibeli V, Nissen Lie G, Torjesen P: Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. *Blood* 98: 3626-3624, 2001.
- Mercadal L, Sutton L, Casadevall N, Bagnis C, Jacobs C: Immunological reaction against erythropoietin causing red-cell aplasia. *Nephrol Dial Transplant* 17: 943, 2002.
- Peces R: Anticuerpos anti-eritropoyetina recombinante. *Nefrología* 23: 10-12, 2003.
- Urrea JM, De la Torre M, Alcazar R, Peces R: Rapid method for detection of anti-recombinant human erythropoietin antibodies as a new form of erythropoietin resistance. *Clinical Chem* 43: 848-849, 1997.
- Casadevall N: Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 5): 42-47, 2002.
- Chng WJ, Tan LK, Liu TC: Cyclosporine treatment for patients with CRF who developed pure red blood cell aplasia following EPO therapy. *Am J Kidney Dis* 41: 692-695, 2003.
- Cases A, Esforzado N, Mas N, Ricart MJ, Cruzado JM: Aplasia pura de la serie roja asociada a anticuerpos neutralizantes frente a eritropoyetina inducida por epoetina alfa: una nueva forma de eritroblastopenia adquirida en pacientes urémicos. *Nefrología* 23: 266-270, 2003.
- Bunn HF: Drug-induced autoimmune red-cell aplasia. *N Engl J Med* 346: 522-523, 2002.