



Aplasia pura de células rojas inducida por EPO. Una confirmación de la tesis actual

J. F. Pérez-Oliva, M. Lagarde, R. Herrera y Ch. Magrans

Instituto Nacional de Nefrología. Ciudad Habana.

Sr. Director:

Se cumplen 20 años de la primera aplicación de EPO recombinante Humana en pacientes en hemodialisis¹ y solo en 1997 se señala la más rara y grave vinculada a ella: la Aplasia Pura de células rojas inducida por EPO_rHu, ocasionada por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-EPO, cuyo diagnóstico esta bien establecido². Luego de interesantes publicaciones³⁻⁵, ahora se sugiere su génesis⁶.

La «epidemia» apareció entre 1998-2004 y estuvo relacionada básicamente a la EPO- α , Eprex (175/191 de los reportes entre 1989-2003); administrada de modo subcutáneo⁵. Entre los posibles factores de su desarrollo se invocaron: problemas de almacenaje y manipulación; la vía subcutánea más inmunogénica etcétera⁷, ahora se demuestra el crítico papel desempeñado por los componentes orgánicos encontrados en los ultrafiltrados de las jeringuillas precargadas con EPO α conteniendo polisorbato 80, cambio introducido a la formulación inicial de Eprex-con-albúmina⁶.

Ello condujo a regulaciones en España y otros países de la CE sobre el paso obligatorio a vía EV. Sin embargo no existe para Europa una contraindicación absoluta al empleo SC¹, y en EE.UU. solo afecta a la Eprex y no a las otras formulaciones: EPO_rHu Beta (siempre sin albúmina), epogen o darbepoetin (análogo hiperglicosilado alfa, que también contiene polisorbato 80)⁸.

Bennett³ demuestra que las intervenciones adoptadas han disminuido la incidencia en un 83% en el último periodo⁵.

A instancias del Grupo de Nefrología, la industria biotecnológica cubana enfrentó el reto del desarrollo de una formulación nacional, la que obtuvo el Centro de Inmunología Molecular (CIM) por la tecnología del ADN recombinante, que luego del ensayo clínico exitoso, se registró bajo el nombre de ior-EPOCIM. Los resultados de su aplicación han sido objeto de

Tesis, Diplomados, presentaciones en eventos internacionales y publicaciones^{9,10}, ya se cumplen 7 años del inicio de su generalización y empleo gratuito en métodos dialíticos.

Por ser la EPOCIM una EPO_rHu-a, sin albúmina, el equipo de nefrólogos y hematólogos de nuestro centro ha seguido su comportamiento internacional muy de cerca. El Registro Nacional de Nefrología señala que el 100% de los enfermos son tratados con ella, y la vía subcutánea es empleada en más del 98% de los casos, pero no en jeringuillas preenvasadas¹¹. Además este producto es exportado a tres continentes sin que se existan reportes internacionales de dicha complicación³.

Ior-EPOCIM ha demostrado, en nuestra experiencia, su eficacia y beneficios. Al igual que Besarab y cols. plantean para la epoetin¹², es segura y apoya en la confirmación de la actual hipótesis⁶.

Lo más importante es, que a la luz de las nuevas evidencias experimentales y clínicas^{3,6}, está claro que no eran las EPO- α , ni la administración subcutánea, los factores principales en su desarrollo. La inquietud que persiste es por qué está asociada exclusivamente a enfermos con IRC-T6 (bien sea la EPO- α u excepcionalmente EPO con otras formulaciones⁵) y no aparecer en los hemato-oncológicos pese a las altas dosis de EPO empleadas en los mismos, por lo que resta un camino para explicar su patogenia, y por ello hay que prestar toda la atención a su posible aparición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wineals CG, Oliver Do, Pippard MJ y cols.: Effect of Human Erythropoietin derived from recombinant DNA on the Anaemia of patient maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 8517: 1175-1178, 1986.
2. Casadevall N, Cournoyer D, Marsh J, Messner H, Pallister C, Parker-Williams J, Rossert J: Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. *Eur J Haematol* 73 (6): 389-396, 2004.
3. Peces R: Aplasia pura de células rojas y anticuerpos anti-eritropoyetina: surgen nuevas evidencias pero persisten las dudas. *Nefrología* 23 (4): 295-297, 2003.
4. Peces R: ¿Es aceptable el costo-beneficio al cambiar la EPO de la vía subcutánea a la intravenosa en los enfermos en hemodialisis. *Nefrología* 23 (4):363-364, 2003.

Correspondencia: Dr. Jorge F. Pérez-Oliva Díaz
Instituto Nacional de Nefrología
Avenida 26 y Boyeros Plaza
10600 Ciudad Habana

5. Bennett ChL, Luminari S, Nissenson AR, Tallman MS, Klinge SA, McWilliams N, McKoy JN, Kim K, Allison E, Trifilio SM, Raisch DW, Evens AM, Kuzel TM, Schumock GT, Belknap SM, MD, Locatelli F, Rossert J, Casadevall N: Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy. *New Eng Journ Med* 351: 1403-1408, 2005.
6. Boven K, Knight J, Bader F, Rossert J, Kai-Uwe Eckardt KU, Casadevall N: Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Neph Dial Transp* 20 (Supl. 3): iii33a-iii40, 2005.
7. Locatelli F, Del Vecchio L: Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *J Nephrol* 16: 461-466, 2003.
8. Intravenous administration required when using Eprex/Erypo (epoetin alfa) in chronic renal failure patients. Johnson & Johnson News. December 2, 2002.
9. Pérez-Oliva JF, Lagarde M, Herrera Valdés R: Eficacia del tratamiento con Eritropoyetina recombinante humana cubana. *Rev Hab C Medicas* (10): 5-10, 2003.
10. Pérez-Oliva JF, Castillo MC, Lagarde M, Herrera R: Respuesta de hormonas seleccionadas al tratamiento con Eritropoyetina recombinante humana cubana. *Rev Hab C Medicas* (10): 11-17, 2003.
11. Informe del Grupo Nacional de Nefrología, 2004 a las autoridades del Ministerio de Salud Pública. Instituto de Nefrología, Ciudad Habana, febrero 2005.
12. Besarab, Reyes CM, Hornberger J: Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in diálisis patients. *Am J Kid Dis* 40: 439-446, 2002.