

## EDITORIALES

# Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana

V. Lorenzo y D. Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

## Introducción

La anemia es una complicación importante en hemodiálisis y el principal factor limitante de la rehabilitación de estos pacientes. Aunque los mecanismos patogénicos de la anemia nefrogénica son múltiples, el déficit de eritropoyetina aparece como el factor dominante<sup>1,2</sup>.

La incorporación de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) al tratamiento de la anemia de origen renal ha supuesto el más importante avance en este campo desde los comienzos de la diálisis. Actualmente se consideran subsidiarios de tratamiento con rHuEPO entre el 50 y el 75 % de los pacientes en programas de diálisis crónica<sup>2,3</sup>.

Los resultados han sido excelentes, estimándose que el 95-98 % de los enfermos responde al tratamiento con rHuEPO<sup>4</sup>. Sin embargo, un pequeño porcentaje responde de forma defectuosa o, más raramente aún, no responde en absoluto<sup>5</sup>. En términos estrictos, siempre asistimos a una resistencia por parte de los pacientes, dado que con las dosis utilizadas los niveles séricos de eritropoyetina alcanzados para obtener respuesta son extremadamente altos, comparados con los que ocurren en condiciones fisiológicas<sup>5</sup>. La imposibilidad de comparar curvas dosis-respuesta entre sujetos sanos y pacientes urémicos limita el conocer con certeza la magnitud de la resistencia en estos últimos. En cualquier caso, el patrón de respuesta entre pacientes urémicos es variable y se conocen una serie de factores que pueden modificar, limitar o inhibir de forma parcial o total la respuesta al tratamiento con rHuEPO.

## Definición y formas de resistencia

Definir el concepto de «resistencia» a la rHuEPO es un tema controvertido. Partiendo de los resultados recogidos en las series más amplias publicadas<sup>6</sup>, la dosis habitual de

comienzo varía entre 100-150 U/kg/semana repartidas en 2-3 dosis, en general administradas por vía endovenosa postdiálisis. La vía subcutánea utilizada de rutina en DPCA, y cada vez más difundida en hemodiálisis crónica, suele requerir dosis algo menores. Con estas pautas cabe esperar un incremento de 1 g/dl/mes de hemoglobina, hasta alcanzar unos valores diana de 10-12 g/dl. De no alcanzarse el incremento esperado, se aumenta la dosis en un 50-100 %, evaluándose la respuesta cada cuatro semanas aproximadamente. Una ausencia o clara deficiencia de respuesta en ocho-doce semanas sugiere la posibilidad de resistencia. En pacientes que no respondan a dosis de 450 U/kg/semana debe considerarse y estudiarse alguna forma de resistencia<sup>7</sup>, especialmente cuando la respuesta inicial ha sido nula.

En términos generales, y con las limitaciones propias de toda clasificación, vamos a definir tres formas de resistencia:

1. Resistencia relativa. Esta puede presentarse de dos maneras: con un déficit de respuesta inicial, requiriéndose dosis mayores que las habituales descritas en la literatura, o bien necesitando un tiempo más prolongado para alcanzar el hematócrito diana. Otra situación bastante frecuente es que, tras una buena respuesta inicial, ocurra una caída del hematócrito a pesar del incremento de las dosis de rHuEPO.

Las causas más comunes de esta última son el agotamiento de las reservas de hierro o los procesos inflamatorios o infecciosos intercurrentes que bloquean su disponibilidad.

La resistencia relativa es potencialmente reversible una vez resuelto el mecanismo causal.

2. Resistencia absoluta: es un fenómeno excepcional y potencialmente irreversible, en el que la respuesta a la rHuEPO es nula. La causa principal, si no la única descrita hasta ahora, es la fibrosis avanzada de la médula ósea, con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético (ver más adelante).

3. Falsa resistencia: las pérdidas sanguíneas o hemólisis pueden condicionar un estado de resistencia aparente. En realidad, la médula responde, pero el hematócrito no mejora.

En la tabla I se enumeran todas las causas conocidas implicadas en la resistencia al tratamiento con rHuEPO.

Correspondencia: Dr. Víctor Lorenzo Sellares.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Canarias.  
Ofra, La Laguna.  
38320 Santa Cruz de Tenerife.

**Tabla I.** Causas de resistencia relativa y absoluta al tratamiento con rHuEPO y las referencias correspondientes en la literatura. Las que se acompañan de signos de interrogación indican mecanismos hipotéticos no demostrados

Resistencia relativa	Referencia
1. Deficiencia de hierro.....	(2, 4, 5, 8, 9)
2. Deficiencias vitamínicas.....	(2)
Vitamina B <sub>12</sub>	
Ácido fólico	
3. Intoxicación por aluminio.....	(10, 11)
4. Hiperparatiroidismo secundario.....	(10, 12-18)
Depresión directa de la eritropoyesis	
Inducción de fibrosis medular	
Inhibición de la síntesis de la eritropoyetina	
5. Procesos crónicos.....	(19-21)
Inflamatorios	
Infecciosos	
6. Desnutrición.....	(22)
7. Enfermedades malignas o autoinmunes.....	(20)
8. Deficiencia de carnitina.....	(23)
9. Deficiencia de piruvatoquinasa.....	(24)
10. Hemoglobinopatías.....	(5)
Resistencia absoluta	
11. Estados avanzados de fibrosis medular	
¿Hiperparatiroidismo?	
Mielofibrosis.....	(25)
Oxalosis.....	(26, 27)
12. Efectos secundarios de la rHuEPO.....	(2, 28)
Inducción de fibrosis medular	
Anticuerpos anti-rHuEPO	

### Deficiencia de hierro

El déficit de hierro es la causa más frecuente de resistencia a la rHuEPO. Puede existir al comenzar el tratamiento o aparecer en el curso del mismo. En el primer caso, el concepto de resistencia es cuestionable, pues en rigor la deficiencia debería corregirse antes de comenzar a utilizar la rHuEPO.

Se estima que un 40 % de los pacientes desarrollará un déficit de hierro durante el tratamiento<sup>25</sup>. Este déficit, en la mayoría de los casos, es la consecuencia del aumento de la utilización del hierro para la síntesis del heme. Los suplementos orales o intravenosos de hierro habitualmente son necesarios para restaurar la respuesta a la rHuEPO. El estatus férrico puede ser valorado aceptablemente a través de los niveles séricos de ferritina y el índice de saturación de la transferrina (IST), sirviendo éstos de guía para iniciar y vigilar la feroterapia<sup>5, 6, 29</sup>. D. Van Wyck y cols.<sup>8</sup> han descrito un método para predecir qué pacientes desarrollarán déficit de hierro. En términos prácticos, T. Drüke<sup>5</sup> sugiere iniciar tratamiento con hierro oral cuando los niveles séricos de ferritina sean menores de 200 µg/L y el IST < del 30 %. El hierro intravenoso debe reservarse para

los casos de intolerancia o resistencia a la feroterapia oral. Sin embargo, cuando los niveles de ferritina sean menores de 100 µg/L y el IST < del 20 %, debería considerarse directamente la feroterapia intravenosa<sup>5</sup>. Nuestra experiencia con feroterapia endovenosa ha sido satisfactoria (datos no publicados). Nueve pacientes con déficit de hierro recibieron gluconato férrico, una ampolla de 62,5 mg (Ferlecit<sup>®</sup>, Nattermann) posthemodiálisis hasta completar 1,5 g. El medicamento fue bien tolerado, sin que aparecieran reacciones adversas, y las reservas de hierro se incrementaron rápidamente, mejorando la respuesta a la rHuEPO. En cualquier caso, no debe olvidarse que los procesos inflamatorios o infecciosos activos pueden bloquear transitoriamente la respuesta a la feroterapia y, por consiguiente, a la rHuEPO.

En resumen, el déficit de hierro es la principal causa de fallo en la respuesta al tratamiento con rHuEPO. La monitorización inicial y periódica de las reservas de hierro es obligada para asegurar una respuesta al tratamiento con las mínimas dosis posibles.

### Deficiencias vitamínicas

Las deficiencias de ácido fólico<sup>2</sup> o vitamina B<sub>12</sub> potencialmente pueden reducir la respuesta eritropoyética, aunque este aspecto no ha sido clínicamente evaluado<sup>19</sup>. En cualquier caso, la sospecha de una deficiencia basada en alteraciones en la fórmula hemática debe ser corregida con suplementos de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub> antes de comenzar o durante el tratamiento con rHuEPO.

### Intoxicación por aluminio

Varios trabajos han demostrado la interferencia de la eritropoyesis cuando existe una intoxicación aluminica<sup>30, 31</sup>. Casati y cols.<sup>10</sup> fueron los primeros en describir que la intoxicación aluminica podría reducir la respuesta a la rHuEPO, siendo necesario utilizar dosis mayores que las habituales para obtener un incremento del hematocrito. Un estudio europeo amplio<sup>14</sup> ha demostrado que la intoxicación aluminica debe ser grave para inhibir la eritropoyesis. En síntesis, la resistencia parcial a la hormona parece demostrada en la intoxicación aluminica, pero ésta debe ser importante para que aquélla se produzca, pudiendo necesitarse elevadas dosis de rHuEPO para obtener la respuesta eritropoyética deseada.

### Hiperparatiroidismo secundario

Elevadas concentraciones de hormona paratiroidea pueden afectar negativamente la respuesta a la rHuEPO. Los mecanismos por los que el exceso de parathormona puede frenar la respuesta a la rHuEPO son los siguientes: inhibición directa de la eritropoyesis<sup>12, 15</sup>, inducción de fi-

brofis medular con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético<sup>5</sup> e inhibición de la síntesis de eritropoyetina<sup>16</sup>. Asimismo, varios autores han observado la mejoría de la anemia de origen renal tras la paratiroidectomía<sup>18</sup>. Sin embargo, el alcance clínico de estos hallazgos permanece debatido<sup>10, 13, 14, 17</sup>.

En nuestra experiencia (datos no publicados), tras estudiar con biopsia ósea e histomorfometría 100 pacientes en hemodiálisis crónica, no encontramos ninguna relación entre el grado de anemia y el porcentaje de fibrosis medular. Es posible, como más adelante discutiremos, que el grado de fibrosis de estos pacientes (en un rango del 1-20 % del volumen total de tejido óseo) no tenga la suficiente magnitud como para anular la médula ósea, pero que pudiera ponerse de manifiesto con grados más avanzados de osteítis fibrosa.

En síntesis, las evidencias actuales apuntan a que el hiperparatiroidismo secundario tiene un efecto negativo sobre la respuesta eritropoyética a la rHuEPO, pero que sólo en casos avanzados se manifiesta, necesitándose entonces dosis mayores de la hormona exógena para la corrección de la anemia.

#### Estados inflamatorios o infecciosos, procesos malignos o autoinmunes, desnutrición

Todo proceso patógeno sistémico puede afectar la actividad eritropoyética<sup>20</sup>, incluido un deterioro del estado nutricional<sup>32</sup>. Los procesos infecciosos agudos y crónicos pueden acompañarse de un déficit de respuesta a la rHuEPO. El mecanismo común a todos estos desórdenes es la limitada disponibilidad de las reservas de hierro para la producción del heme<sup>19</sup>. Más aún, cualquier cuadro gripal o las viriasis comunes de vías aéreas superiores pueden

transitoriamente bloquear la respuesta de la médula ósea a la rHuEPO<sup>33</sup>.

Por análisis inverso, una deficiencia inesperada en la respuesta al tratamiento con rHuEPO debe inducir a la búsqueda de un proceso oculto de estas características que pueda explicarlo<sup>34</sup>.

#### Estados avanzados de fibrosis medular

Situaciones capaces de producir fibrosis medular avanzada con el consiguiente desplazamiento de las series hematopoyética podrían condicionar una falta de respuesta a la rHuEPO<sup>5</sup>. Hasta la fecha, solo la osteítis fibrosa debida al hiperparatiroidismo secundario y un caso de mielofibrosis<sup>25</sup> han sido relacionados con este mecanismo.

Cosmes y cols.<sup>26</sup>, en una carta publicada en NEFROLOGÍA, presentan un caso de resistencia a la rHuEPO en un paciente con oxalosis, aunque no disponen del estudio histológico óseo. Nuestro grupo<sup>27</sup> ha observado en dos pacientes adultos en hemodiálisis crónica y afectados de hiperoxaluria primaria una resistencia inicial total y absoluta a la rHuEPO. En ambos pacientes se aplicó el protocolo habitual de tratamiento con rHuEPO, una vez excluidas otras posibles causas de anemia. Tras quince y diecisiete meses de tratamiento respectivamente, y manteniendo dosis de 450 U/kg/semana durante los últimos cuatro meses, ninguno de los dos enfermos experimentó algún incremento de la hemoglobina, ni se redujeron los requerimientos transfusionales (1-2/mes). El estudio histológico mediante biopsia ósea sin descalcificar demostró en ambos casos que los espacios medulares estaban completamente ocupados por cristales de oxalato cálcico rodeados de una reacción granulomatosa a cuerpo extraño, con células gigantes multinucleadas, fibroblastos y extensa fibrosis (Fig. 1). La cuantificación histomorfométrica reveló

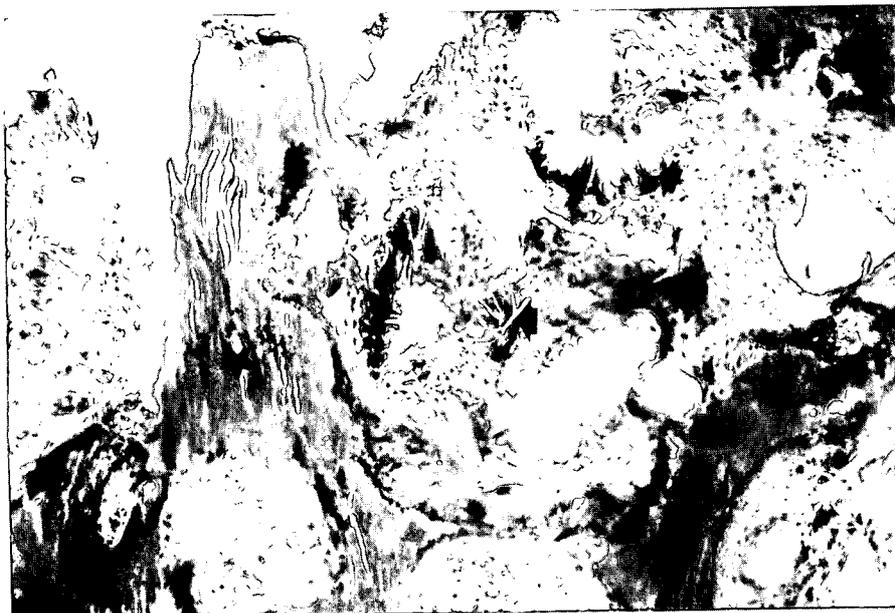


Fig. 1.—Biopsia ósea sin descalcificar de un paciente con oxalosis primaria. Los espacios medulares se encuentran totalmente ocupados por cristales de oxalato cálcico, rodeados por una reacción granulomatosa a cuerpo extraño con células gigantes multinucleadas, fibroblastos y extensa fibrosis (◆). El tejido hematopoyético está virtualmente ausente. \*: tejido óseo. (Goldner 100 X.)

que el 80 % del espacio medular estaba ocupado por fibrosis y el 20 % restante por cristales de oxalato y granulomas. El tejido hematopoyético estaba virtualmente ausente. En nuestra experiencia, un estado tan avanzado de fibrosis medular sólo lo hemos visto en casos de hiperocaluria primaria y oxalosis difusa<sup>35</sup>. En ambos pacientes, el tratamiento con rHuEPO fue suspendido y mantienen actualmente requerimientos transfusionales quincenales.

### Otros factores

Recientemente se ha publicado una carta firmada por Kooistra y cols.<sup>23</sup> en la que presentan una correlación inversa entre dosis de rHuEPO y niveles séricos de carnitina. Asimismo comentan que el metabolismo de la carnitina está implicado en la eritropoyesis y que parece razonable investigar si suplementos de L-carnitina podrían mejorar la respuesta eritropoyética a la rHuEPO.

Otra carta firmada por Zachée y cols.<sup>24</sup> describe una deficiencia en la respuesta eritropoyética al tratamiento con rHuEPO en pacientes con déficit de la enzima piruvato quinasa.

Otros autores<sup>5,25</sup> han publicado un fallo en la respuesta a la rHuEPO en pacientes con beta-talasemia menor, debiendo recurrir a dosis más elevadas para alcanzar los hematocritos diana.

Tanto la formación de anticuerpos anti rHuEPO como la inducción de fibrosis medular podrían ser causas de resistencia a la rHuEPO, pero no existen evidencias concluyentes de ninguna de las dos<sup>2,28</sup>. La presencia de anticuerpos ha sido constatada por algunos autores, pero la relevancia de este hallazgo en relación con la resistencia a la rHuEPO no es conocida. La inducción de fibrosis medular por parte de la rHuEPO ha sido observada en perros (datos no publicados), pero no se ha demostrado que ocurra en otras especies<sup>28</sup>.

En conclusión, varios son los mecanismos que pueden condicionar una resistencia al tratamiento con rHuEPO (tabla I). En la mayoría de los casos la resistencia es relativa y puede ser prevenida o corregida adecuadamente como es el caso del déficit de hierro. Otras situaciones, tales como el hiperparatiroidismo secundario a la intoxicación aluminica, suelen responder más lentamente y a dosis mayores que las estándar. Excepcionalmente, estados avanzados de fibrosis medular —tal como hemos observado en nuestro pacientes con oxalosis grave— provocan la anulación total de la médula ósea, pudiendo condicionar una resistencia absoluta y total a la rHuEPO.

### Bibliografía

1. Eschbach J y Adamson J: Recombinant human erythropoietin: implication for nephrology. *Am J Kid Dis*, 11:203-209, 1988.
2. Eschbach J: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*, 4:134-148, 1989.

3. Winearls G: Erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, 4:323-326, 1989.
4. Eschbach J, Downing M, Egrie J, Browne J y Adamson J: USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin (Amgen). *Contrib Nephrol*, 76:160-165, 1989.
5. Drüeke T: Resistance to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 10 (suppl. 2):34-39, 1990.
6. Macdougall I, Hutton D, Cavill I, Coles G y Williams J: Treating renal anaemia with recombinant human erythropoietin: practical guidelines and a clinical algorithm. *Br Med J*, 300:655-659, 1990.
7. Besarab A: Recombinant human erythropoietin: Physiology, pathophysiology of anemia in renal failure and economic aspects related to dosing. *Am J Nephrol*, 10 (suppl. 2):2-6, 1990.
8. Van Wyck D, Stivelman J, Ruiz J, Kirilin L, Katz M y Ogden D: Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int*, 35:712-716, 1989.
9. Allegri V, Mengozzi G y Vasile A: Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron*, 57:175-182, 1991.
10. Casati S, Passerini P, Campise M, Graziani G, Cesana B, Perisic M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis. *Br Med J*, 295:1017-1020, 1987.
11. Losekann A, Ureña P, Khiraoui F, Casadevall N, Zins B, Bererhi L, Zingraff J, Bourdon R y Drüeke T: Aluminum intoxication in the rat induces partial resistance to the effect of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transpl*, 5:258-263, 1990.
12. Basile C, Lacour B, Drüeke T, Boffa G y Funck-Brentano J: Parathyroid function and erythrocyte production in the rat. *Miner Electrol Metab*, 7:197-206, 1982.
13. Hampf H, Riedel E, Wendel A, Stabell U y Kessel M: Influence of parathyroid hormone on exogenous erythropoietin stimulated erythropoiesis in hemodialysis patients (Abstract). *Kidney Int*, 33:224, 1988.
14. Grutzmacher P, Ehmer B, Messinger D y Scigalla P: Effect of aluminum overload and hyperparathyroidism on bone marrow response on recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant*, 4:474-478, 1989.
15. Meyers D, Bogin E, Ma A, Dukes P y Massy S: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest*, 67:1263-1269, 1981.
16. Ureña P, Zingraff J, Losekann A, Eckardt K, Rouillet J, Dubost C, Drüeke T y Kurtz A: Rise of erythropoietin in uremic patients after parathyroidectomy (Abstract). *Kidney Int*, 37:321, 1990.
17. Fervenza F, Oliver D, Forman E y Winearls C: Autonomous hyperparathyroidism does not cause resistant to rHuEPO. Abstract Book, EDTA-ERA meeting, Göteborg, Sweden (Abstract), p. 199, 1989.
18. Zingraff J, Drüeke T, Marie P, Koha Man P, Jungers P y Bordier P: Anemia and secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 138:1650-1652, 1978.
19. Stivelman J: Resistance to recombinant human erythropoietin: A real clinical entity? *Semin Nephrol*, 9:8-11, 1989.
20. Winearls C, Oliver D, Pippard M, Reid C, Downing M y Cotes P: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet*, 2:1175-1178, 1986.
21. Kuhn K, Nonnast-Daniel B, Grutzmacher P y Gruner J: Analysis of initial resistance of erythropoiesis to treatment with recombinant human erythropoietin. Results of the multicenter trial in patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol*, 66:94-103, 1988.
22. Kitagawa T, Ito A, Komatsu Y, Ito H y Sakai T: The clinical studies of recombinant human erythropoietin (EPOCH) in children with renal anemia. *Journal of Pediatric (Japan)*, 41:3251-3262, 1988.
23. Kooistra M, Struyvenberg y Van Es A: The response to recombinant human erythropoietin in patients with anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. Carta al Editor. *Nephron*, 57:127-128, 1991.
24. Zachée P, Staal G, Rikksen G, De Bock R y Couetten M: Piruvate kinase deficiency and delayed clinical response to recombinant human erythropoietin treatment. Carta al Editor. *Lancet*, 2:1327-1328, 1989.
25. Eschbach J, Abdulhadi M, Browne J y Delano B: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease.

- Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Int Med*, 111:992-1000, 1989.
26. Cosmes P, Bosque E, Castro A y Ramos I: Oxalosis primaria: ¿causa de resistencia a la eritropoyetina? Carta al Editor. *Nefrología*, 4:444-445, 1990.
  27. Lorenzo V, Concepción T, Hernández D y Torres A: Oxalosis como causa de resistencia al tratamiento con rHuEPO en hemodiálisis. *Nefrología*, 11 (supl. 2):67, 1991.
  28. Tulliez M, Picard F, Casadeval, Varet B, Zins B, Naret C, Jacquot C, Peterlongo F y Sundal E: Human recombinant erythropoietin does not induce bone marrow fibrosis in hemodialysed patients. Carta al Editor. *Nephrol Dial Transplant*, 4:674-675, 1989.
  29. Macdougall I, Hutton D, Cavill I, Coles G y Williams J: Poor response to treatment of renal anemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J*, 299:157-158, 1989.
  30. Bia M, Cooper K, Schnall S, Duffy T, Hendler E, Malluche H y Solomon L: Aluminum induced anemia: Pathogenesis and treatment in patients on chronic renal failure. *Kidney Int*, 36:852-858, 1989.
  31. Touam M, Martínez F, Lacour B, Bourdon M, Zingraf J, Di Giulio F y Drüeke T: Aluminum-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. *Clin Nephrol*, 19:295-298, 1983.
  32. Faulds D y Sorkin E: Epoietin (Recombinant Human Erythropoietin). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic. Properties and therapeutic potential in anaemia and the stimulation of erythropoiesis. *Drugs*, 38:863-899, 1989.
  33. Nissenson A: Recombinant Human Erythropoietin in patients on dialysis, pp. 407-410. En Nissenson A, moderador. Recombinant Human Erythropoietin and renal anemia: molecular biology, clinical efficacy, and nervous system effects. *Ann Intern Med*, 114:402-416, 1991.
  34. Muirhead N y Hodsman A: Occult infection and resistance of anaemia to rHuEPO therapy in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 5:232-234, 1990.
  35. Lorenzo V, Torres A, Hernández D, González-Posada J, Suria S, Getino M, Maceira B y Díaz Flores L: Evolución de la enfermedad ósea en pacientes con hiperoxaluria primaria en hemodiálisis. *Nefrología*, 1:53-60, 1990.