

## Artículo original

# El papel de la eritropoyetina humana recombinante en la anemia de la artritis reumatoide

Ulises Pérez Sánchez,<sup>1</sup> Adafí Pérez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicina Interna, Hospital Regional "Presidente Juárez". ISSSTE, Oaxaca, Oax.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina y Cirugía UABJO. Oaxaca, Oax.

## Resumen

La común anemia que se observa acompañando las enfermedades crónicas plantea problemas para establecer su etiología. Se observa en niños y en adultos, es en general moderada pero debe ser tratada para mejorar el estado general, aunque no forzosamente el padecimiento original. Entre los mecanismos patogénicos mencionados están: acortamiento de la vida de los eritrocitos, menor respuesta del mecanismo normal de reajuste, difícil maduración de los precursores de los eritrocitos, menor utilización del hierro retículo-endotelial o participación de las citoquinas inflamatorias.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento de los hematíes y en su forma recombinante, está disponible en la terapéutica. Ha sido usada por diversos investigadores en estudios doble-ciego con pacientes con padecimientos renales o artritis reumatoide en dosis variables, con resultados muy positivos en cuanto a la anemia y regulares en relación con la propia enfermedad causal por lo que parece recomendable como coadyuvante de la terapia del dolor y antiinflamatoria.

**Palabras clave:** *Anemia, enfermedades crónicas.*

## Summary

Anemia frequently accompanies chronic diseases although its pathogenesis and etiology remains obscure. It occurs in adults and children, is usually moderate but it deserves treatment to improve the general condition even if it does not affect the primary illness. Among possible pathogenic mechanisms are included: life shortening of erythrocytes, lesser response to normal readjustment mechanisms, maturation impairment of red-cell precursors, diminished utilization of reticulo-endothelial iron or influence of inflammatory cytokines.

Erythropoietin is a growth factor of red-cells and in its recombinant form is used in clinical medicine. Various researches have carried-out double-blind studies on rheumatoid arthritis patients with encouraging results. Hemoglobin can be raised to normal although pain and stiffness keep unchanged

but patients feel better. It is then an advisable coadjuvant to antiinflammatory and analgesics therapy.

**Key words:** *Chronic diseases, anemia.*

## Introducción

Desde la década de los sesenta la anemia que se presenta en padecimientos no hematológicos ha llamado la atención de numerosos investigadores para esclarecer la etiología y el mecanismo por el cual el paciente portador de un proceso crónico desarrolla anemia. La anemia de las enfermedades crónicas ha tenido diferentes nombres, por lo regular relacionado con la enfermedad concomitante, así tenemos por ejemplo, "anemia de la infección" o "anemia del cáncer", o bien "anemias por utilización deficiente de hierro", "anemia sideropénica con siderosis reticuloendotelial", cuando sobresalen las alteraciones en la distribución del hierro.

La definición de la anemia de enfermedades crónicas (AEC) es variable, debido a sus signos clínicos y de laboratorio, a veces relacionada con la enfermedad concomitante o subyacente. Por esto, siempre es rebatible el diagnóstico en algún paciente que curse con anemia y otra enfermedad crónica.

Se acepta que este tipo de anemia es la más común en pacientes hospitalizados y de la consulta externa, tanto adultos como niños en comparación con la anemia de trastornos hematológicos. Los signos y síntomas de la anemia en ocasiones pueden no ser relevantes, y el paciente cursar asintomático si permanece hospitalizado o bien en reposo domiciliario, destacando por el contrario los síntomas de la enfermedad subyacente.

Los mecanismos patogénicos que expliquen la AEC continúa siendo discutida por los investigadores, estando de acuerdo en que las tres categorías de enfermedades relacionadas con AEC son: infecciones, neoplasias y procesos inflamatorios. Dentro de los mecanismos patogénicos se han mencionado los siguientes: a) disminución de la vida de los eritrocitos, creando una demanda para la producción medular; b) menor reacción eritropoyética a la anemia, a causa de la producción de eritropoyetina dañada (deficiencia relativa de eritropoyetina) o incapacidad de los pro-

genitores eritrocitarios para responder a eritropoyetina, o ambas; c) menor utilización del hierro reticuloendotelial para la síntesis de hemoglobina y por último, d) la participación de las citoquinas inflamatorias como IL-1 y el FNT- $\alpha$ .<sup>1</sup>

Los mediadores de la respuesta inflamatoria, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina-1 (IL-1), y los interferones están directamente relacionados con la presencia de anemia dado que estos mediadores se encuentran elevados en estos casos y también que cuando se administran estos agentes produce anemia.<sup>2</sup>

**Eritropoyetina.** La EPO, el factor de crecimiento hematopoyético más estudiado es una glicoproteína de cadena corta con un peso molecular de 30,000 a 34,000 kK.<sup>3</sup> El gen que codifica su síntesis se localiza en el cromosoma 7 y el ARNm se expresa únicamente en riñones y en hígado. La EPO recombinante (rhEPO) ha estado disponible y ha sido usada en forma comercial desde el final de la década de los 80.

La EPO se une a un receptor en la superficie de las células precursoras eritrocitarias, posee una sola membrana, y no parece tener relación con otros receptores de la superficie celular. Los cambios en la fosforilación intracelular y los incrementos en las concentraciones intracelulares de calcio y araquidonato están asociados con la activación del receptor, pero los detalles del proceso de traducción todavía no se conocen.

La investigación de anticuerpos y de los ácidos nucleicos en plasma de ovejas, reveló que la fuente de mayor producción en estos animales es el hígado, por lo menos hasta la gestación tardía y, posteriormente en forma progresiva, los riñones asumían este rol. El cambio de hígado a riñón se inicia gradualmente al final de la gestación (120 a 140 días) y se completa alrededor de los 40 días posteriores al nacimiento.<sup>4</sup>

A través de la secuenciación de DNA se identificaron células productoras de eritropoyetina. En ratones, la concentración de EPO en hígado es dos veces más alta en el riñón en el primer posnatal, mientras que en el día 54 es 12 veces más alta en el riñón revelando la intervención de las células peritubulares intersticiales de la corteza interna del riñón.<sup>4</sup>

Actualmente se sabe que la producción de EPO está relacionada con la hipoxia tisular, sin embargo, se ignora con precisión el mecanismo por medio del cual las células peritubulares renales responden al estado de hipoxia tisular. Se ha documentado una relación directa entre el hematócrito y los niveles plasmáticos de EPO en pacientes con anemia y en pacientes con insuficiencia renal que reciben terapia con EPO recombinante. La masa celular roja, es controlada por los niveles séricos de EPO; por consiguiente la regulación de la producción de EPO es un mecanismo esencial por medio del cual los mamíferos mantienen la oxigenación tisular.

## Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria y proliferativa de etiología desconocida y curso variable

que afecta las articulaciones sinoviales y algunos órganos y sistemas (manifestaciones extraarticulares), ocasionando diversos grados de incapacidad. La etiopatogenia de la AR es aún parcialmente desconocida: parece que un agente desconocido induce una respuesta inmune y juega un papel importante en el daño a los tejidos.

La artritis reumatoide ocurre en todo el mundo; su prevalencia en países desarrollados varía entre 0.5% y 1%. La incidencia de AR ha sido calculada con mayor precisión en el Reino Unido, en donde la tasa por 100,000 habitantes por año es de 14.0 en hombres y 35.6 en mujeres.<sup>6</sup> La enfermedad es más frecuente en el sexo femenino con una relación 3:1. En un estudio de la OPS efectuado en diferentes países latinoamericanos, incluido México, la AR representa la segunda enfermedad reumática en la práctica del especialista.<sup>7</sup>

Como se menciona al inicio, la AR es una enfermedad primordialmente articular, aunque sus manifestaciones pueden ser sistémicas; fiebre, fatiga, linfadenopatías, nódulos subcutáneos, leucocitosis, presencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares. La mayoría de los pacientes cursa con diversos grados de anemia, principalmente durante los periodos de actividad de la enfermedad, o también se observa en pacientes inactivos pero cuya enfermedad es de larga evolución. Las causas de la anemia son variadas, incluyendo pérdidas crónicas por vía digestiva, hierro sérico disminuido, depósitos anormales de hierro tisular (v. gr. en la membrana sinovial). A pesar de que la patogénesis de la anemia en AR ha sido tema de numerosos estudios, el mecanismo exacto sigue permaneciendo poco claro.

**Uso de la eritropoyetina en anemia de enfermedades crónicas.** Los estudios iniciales sobre la anemia de enfermedades crónicas de Cartwright y Wintrobe en 1952,<sup>8</sup> reportaron que la anemia era típicamente moderada, pues menos del 2% de los pacientes tenían un hematócrito menor de 25%. Sin embargo, estudios como el de Cash and Sears<sup>9</sup> y el de Baer y col.,<sup>10</sup> indicaron que del 20% al 30% de los pacientes son suficientemente anémicos como para requerir transfusiones sanguíneas.

Administrada por vía parenteral, la eritropoyetina ha demostrado ser efectiva para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, el requerimiento de transfusiones decreció por un periodo de semanas y se pudo llegar a normalizar el hematócrito.<sup>11</sup> La dosis efectiva mínima estaba entre 15 y 50 unidades/kg de peso, tres veces por semana. Una dosis de 50 a 150 unidades/kg, intravenosa o subcutáneamente tres veces por semana, normalizó al hematócrito en pacientes prácticamente sin función renal en un periodo de 3 a 4 meses. Experiencias subsecuentes con más de 1,000 pacientes anémicos en diálisis sugieren que la dosis de 200 unidades/kg tres veces por semana mantiene el hematócrito. El tratamiento con eritropoyetina también corrige la anemia de pacientes con insuficiencia renal progresiva que no requieren diálisis.<sup>12</sup>

El porcentaje de respuesta es similar al observado en pacientes con diálisis, aunque la dosis requerida para el mantenimiento podría ser más baja (25 a 75 unidades/kg tres veces por semana).

La eritropoyetina es también efectiva en el tratamiento de otras formas de anemia como la del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la asociada a la quimioterapia del cáncer.<sup>13</sup> Para los pacientes sometidos a cirugía grande, la eritropoyetina puede ser usada preparatoriamente para incrementar la producción celular roja, y permitir la transfusión autóloga.<sup>14,15</sup>

La eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) está disponible en solución salina amortiguada que contiene albúmina humana, en frascos de uso único de 2,000, 4,000, o 10,000 unidades de eritropoyetina para inyecciones intravenosas o subcutáneas.<sup>16</sup> Después de la inyección subcutánea, las concentraciones pico en plasma ocurren en un lapso de 5 a 24 horas. Sin embargo, el medicamento no necesita ser administrado más de tres veces a la semana para obtener una respuesta adecuada. La dosis inicial recomendada es de 50 a 100 unidades/kg tres veces a la semana. Debe de tenerse cuidado al titular la dosis para evitar un incremento excesivamente rápido en el hematócrito a valores más altos del 36%. Un incremento de más de 4% en un periodo de dos semanas ordena una reducción en la dosis; el hematócrito debe ser monitoreado a intervalos regulares. Si el hematócrito no incrementa por lo menos un 5% después de dos meses de terapia, la dosis de rhEPO puede aumentarse en dosis de 25 unidades/kg, en intervalos mensuales.

### Uso de la eritropoyetina en anemia de artritis reumatoide

El rol preciso de la eritropoyetina en la anemia de la AR continúa siendo controvertida. Diversos trabajos apoyan la efectividad de la EPO, tanto en la mejoría de la hemoglobina y el hematócrito como en la actividad de la enfermedad.

La corrección de la anemia fue inicialmente reportada por Means y col.<sup>17</sup> dos pacientes femeninos con artritis reumatoide y anemia de varios años fueron tratadas con rhEPO intravenosa, 100 U/kg tres veces a la semana durante ocho semanas. Ambas pacientes recibieron además sulfato ferroso oral y se demostró el incremento de la masa celular roja con aumento significativo de los precursores eritrocitarios. No se observaron cambios significativos en la cuenta blanca, en plaquetas, en el dolor de la artritis, o en la facilidad de actividades realizadas en la vida diaria. Posterior al cese de la terapia rhEPO, ambas pacientes presentaron anemia otra vez, indicando que la respuesta celular sanguínea es debida a la terapia con rhEPO y no al suplemento de hierro.

Los resultados iniciales reportados por Means y col. fueron subsecuentemente confirmados en un estudio multicéntrico de 17 pacientes anémicos con artritis reumatoide.<sup>18</sup> En las primeras ocho semanas exhibieron incrementos significativos

en el hematócrito (6% o más). Ningún paciente tratado con placebo mostró respuesta significativa.

En una segunda fase del estudio, once de los 17 pacientes entraron a un estudio abierto de 24 semanas con administración de rhEPO, con ajustes de dosis para mantener un hematócrito del 35% en mujeres y del 40% en hombres. En diez de los once pacientes se obtuvo el resultado deseado. No hubo efectos indeseables por la administración de la rhEPO. Igualmente, investigaciones en pacientes con enfermedad renal en fase terminal, confirmar la eficacia de rhEPO para corregir la anemia en la enfermedad crónica.<sup>19</sup>

Petterson y cols.<sup>20</sup> reportan un ensayo clínico abierto de 24 semanas en el cual a 12 pacientes con AR y anemia se les administró rhEPO. Los pacientes mostraron valores medios de Hb de 10.2 g/dL y un rango de 9 a 10.9 g/dL; la eritropoyetina fue aplicada vía subcutánea dos veces por semana con una dosis inicial de 300 U/kg/semana. Los valores de Hb después del tratamiento fueron significativamente más altos que antes del tratamiento, con un valor medio de Hb de 12.8 g/dL. Aunque no hubo cambios significativos en el estado articular de los pacientes, sí refirieron mejoría en sus condiciones generales. Los autores concluyen que la administración de rhEPO puede corregir la anemia pero la respuesta parece estar influenciada de manera adversa por la actividad inflamatoria de la enfermedad, por lo que el control de la misma podría ser la opción terapéutica antes de considerar la administración de rhEPO.

En otro estudio doble ciego de Murphy y col.,<sup>21</sup> a veinte pacientes con AR se aplicó rhEPO durante 20 semanas incluyendo pacientes que habían estado recibiendo drogas de segunda línea. Los resultados mostraron un incremento notable en los niveles de Hb y del volumen eritrocítico únicamente en el grupo de rhEPO.

En un amplio estudio a 52 semanas que incluyó a setenta pacientes, divididos en dos grupos, para recibir rhEPO y placebo, llevado a cabo en Holanda,<sup>22</sup> 34 pacientes fueron tratados con rhEPO subcutánea 240 U/kg dividida en tres dosis semanales. Los resultados mostraron un incremento significativo de la Hb de 11.2 a 13.5 g/dL a las seis semanas de tratamiento y pudo ser sostenida al reducir la dosis a 80 U en una dosis semanal. Así mismo la actividad de la enfermedad mejoró en el grupo de rhEPO, medida por el índice de Ritchie, número de articulaciones inflamadas, escala del dolor, VSG, y evaluación general de su enfermedad por parte del paciente.

Como ya se ha discutido previamente, la mayoría de los pacientes con anemia de la enfermedad crónica, están sólo moderadamente anémicos y pueden obtener beneficio con rhEPO. Sin embargo, una minoría significativa es suficientemente o potencialmente anémica para requerir transfusiones. Además, la administración de rhEPO puede obtener efectos benéficos en su calidad de vida. En pacientes con AR queda por resolver si la reducción en la actividad de la enfermedad se deba a un efecto antiinflamatorio de la rhEPO. Futuros estudios quizás puedan aclarar las dudas.

## Referencias

1. Ruiz-Argüelles GJ. Fundamentos de hematología. 2a. ed. México: Panamericana, 1998.
2. Means R. Clinical application of recombinant erythropoietin in the anemia of chronic disease. Hematology/Oncology Clinics of North America 1994; 8: 933-44.
3. Dordal MS, Wang FF, Goldwasser E. The role of carbohydrate in erythropoietin action. Endocrinology 1985; 116: 2293-99.
4. Zanjani ED, Poster J, Burlington H et al. Liver as the primary site of erythropoietin production in the fetus. J Lab Clin Med 1977; 89: 640.
5. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by *in situ* hybridization. Blood 1988; 71: 524.
6. Polisson R. MKSAP en Reumatología. 2a. Ed. American College of Rheumatology, 1999.
7. Alarcón GS. Epidemiología de las enfermedades reumáticas en América Latina. Bol Of Sanit Panam 1986; 4: 101.
8. Cartwright GE, Wintrobe MM. The anemia of infection. Adv Intern Med 1952; 5: 165.
9. Cash JM, Sears DA. The spectrum of diseases associated with the anemia of chronic diseases: A study of 90 cases. Am J Med 1990; 87: 638.
10. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis. A clinical and laboratory analysis. Semin Arthritis Rheum 1990; 14: 209.
11. Eschbach JW, Egrie JC, Downing M et al. Correction of de anemia on end stage renal disease with recombinant human erythropoietin: results of a combined fase I and II clinical trial. N Engl J Med 1987; 316: 73-78.
12. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR et al. Treatment of de anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med 1989; 321: 158-62.
13. Abels RJ, Larholt KM, Krantz KD et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of the anemia of cancer. Murphy MJ Ed. Blood cell Growth Factors: Their present and future use in hematology. Dayton, Ohio; Alpha Med Press 1991: 121-141.
14. Goodnough LT, Marcus RE. The erythropoietic response to erythropoietin in patients with rheumatoid arthritis. J Lab Clin Med 1997; 130: 381-86.
15. Matsui H, Shirashi N, Ysuda T et al. The effects of recombinant human erythropoietin on autologus blood donation in rheumatoid arthritis patients with anemia. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 69-74.
16. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8a. Ed. USA: Pergamon Press, 1990.
17. Meabs RT, Olsen NJ, Krantz SB et al. Treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin: Clinical and *in vitro* studies. Arthritis Rheum 1989; 32: 638-42.
18. Pincus T, Olsen NJ, Russell J et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. Am J Med 1990; 89: 161-68.
19. Gudbjörnsson B, Hållgren R, Wide L. Response of anemia rheumatoid arthritis to treatment with subcutaneous recombinant human erythropoietin. Ann Rheum Dis 1992; 51: 747-52.
20. Petterson T, Rosenlöf K, Friman C et al. Successful treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with subcutaneously administered recombinant human erythropoietin. Scand J Rheumatol 1993; 22: 188-93.
21. Murphy EA, Bell AL, Wojtulewsky J et al. Study of erythropoietin in treatment of anemia in patients with rheumatoid arthritis. BMJ 1994; 309: 1337-38.
22. Peeters HRM, Jongen-Lavrenic M, Vreugdenhill G et al. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anemia of chronic disease: a randomized placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. Ann Rheum Dis 1996; 55: 739-44.