



Estimulantes de la Eritropoyesis en ERC

Hildebrando Leguizamón - Colombia
Médico Internista, Nefrólogo de la Universidad Javeriana
Unidad Renal de la Clínica del Country
Nefrólogo de la Asociación Colombiana de Trasplantes

La anemia sigue siendo un continuo desafío para nosotros. Como ustedes saben, las últimas Guías Doki de Febrero de 2007 sugirieron que los rangos de hemoglobina en este tipo de personas estuviesen entre 11 y 12 y ya específicamente incluso las sociedades mundiales así lo manejan. Definitivamente, no deberíamos pasar a estos pacientes de 13 de hemoglobina debido a los riesgos desde el punto de vista cardiovascular e igualmente sus accesos vasculares que sabemos, obviamente forman parte de las causas de anemia en el paciente renal las cuales son enormes y muchísimas pero obviamente dentro de estas una de las más importantes es el déficit de la eritropoyetina. Dentro de ese marco de manejo hay que actuar en este tipo de pacientes, pues sabemos y conocemos muy bien que estos factores favorecen la variabilidad de la hemoglobina.

Fenómeno de variabilidad o de ciclado de la hemoglobina

Es la presencia de un nivel de hemoglobina por encima o por debajo de los rangos meta entre 11 ó 12 de más de 1 g/dL en un tiempo aproximado de 6 a 8 semanas y sabemos que existen una serie de factores desde el punto de vista nutricional, infeccioso, de hospitalización, de comorbilidades, de función del acceso vascular, de déficit de hierro de ganancia de peso inter-dialítico y también de vida media de las eritropoyetinas convencionales que hacen que estos pacientes obviamente presenten un fenómeno de variabilidad o de ciclado que vamos a ver graficado más adelante. Así mismo, hay un impacto clínico generado por la anemia renal en este tipo de personas.

Sabemos que cerca de la mitad o un poco más de esos pacientes ya están anémicos en estadio 3 a 5 y esto es importante que el médico general, el médico internista y otros especialistas aledaños a este tipo de personas sepan, detecten adecuadamente estos pacientes, inicien manejo o los remitan prontamente en estados tempranos para así poder corregir este tipo de complicación tomando en cuenta las claras complicaciones del tema de anemia en relación a la progresión renal hacia etapas más avanzadas.

De igual manera, sabemos que la mayoría de incidentes en diálisis, en un sistema de salud como el nuestro, desafortunadamente muchos llegan incluso sin haber sido valorados previamente por un cuidado pre-dialítico o un cuidado pre-renal y consecuentemente la gran mayoría son anémicos al momento de ser catalogados como incidentes en diálisis.

Lógicamente, afecta desde el punto de la calidad de vida y de riesgo cardiovascular el performance; de ahí en adelante son diagnosticados y como lo hemos venido revisando en el transcurso de estos dos días, más o menos hasta los años 80, la única estrategia real que teníamos en los centros de nefrología y en las unidades renales era solamente transfundir a los pacientes. Hoy en día, los agentes estimuladores de eritropoyesis de hecho suponen una piedra angular en el manejo de este tipo de complicaciones.

Vemos el riesgo de mortalidad en este tipo de personas en la medida en que el paciente está mucho más tiempo por debajo de los niveles meta. Aquí, una tabla con un seguimiento bastante importante de cerca de 100 días en una población significativa de personas que muestra cómo definitivamente en la medida en que el paciente está por debajo de los rangos mucho más tiempo, obviamente el riesgo de mortalidad es mucho mayor. Eso llama la atención hacia que nosotros en las unidades de diálisis como cuidadores de estos pacientes tengamos una visión global de lo que viene siendo la tendencia de la hemoglobina; muchas veces solamente acudimos a evaluar una cifra mensual en el paciente y quizás por tiempo, por alguna circunstancia informática o de registro de la información no tenemos la capacidad de mirar qué viene pasando con la hemoglobina de esta persona: si la hemoglobina viene subiendo, si está estable, si está en deterioro, si está en descenso para poder tomar realmente una conducta adecuada. Entonces, el mensaje es que en definitiva debemos tomar decisiones basados en la tendencia de los pacientes y no en la fotografía de una consulta porque realmente podemos equivocarnos.

Dentro de esta población de diálisis sabemos que un gran porcentaje de pacientes están por fuera de los rangos meta, no solamente por encima sino también por debajo y que solamente cerca de un tercio de los pacientes está entre el rango de 11 y 12 que está hoy descrito como objetivo en este tipo de terapias con agentes estimuladores de eritropoyesis.

Otra cosa para remarcar, y ya lo había mencionado, es que muchos de estos pacientes son iniciados tardíamente en el manejo con agentes estimuladores de eritropoyesis. Como ustedes se pueden dar cuenta acá muchos de esos pacientes llegan anémicos a la primera visita del nefrólogo y muchos de esos pacientes al iniciar diálisis también están anémicos como ya lo habíamos mencionado si se puede ver aquí, la otra columna quedó en el mismo azul, también se inician tardíamente en el manejo de eritropoyetina con hemoglobinas muy bajas. Sabemos que el inicio tardío de estos pacientes, en este tipo de terapias, digámoslo de soporte, genera riesgos desde el punto de vista de morbilidad, de mortalidad y obviamente de costos.

Hoy en Colombia estamos aproximadamente en un 50% de la población de pacientes en diálisis cumpliendo los objetivos meta, aproximadamente. Vemos como países con una tasa de recobro bastante importantes en diálisis como Inglaterra o Francia tienen un porcentaje de pacientes bastante alto por fuera de las metas y países con un grado de desarrollo y sistemas de salud muy importantes tienen un porcentaje de aproximadamente el 20-25% de sus pacientes por fuera de las metas; es obvio que al

compararnos con un régimen de salud como el Sueco estamos aún un poco distantes. Sin embargo, esto nos llama a la reflexión porque realmente son muchísimos de nuestros pacientes que están por fuera de las metas y debemos trabajar más acuciosamente en mejorar ese tipo de cifras.

Eritropoyetina

A partir del 77 se obtuvieron algunos fragmentos de eritropoyetina aislados en orina de pacientes con aplasia medular, más adelante profundizaré un poco al respecto; en el 83 se hizo un aislamiento del gen de la eritropoyetina, se conoció que estimula la proliferación e inhibe la apoptosis de progenitores eritroides en este tipo de personas y un dato bastante importante es que en el año 1998, paralelo al desarrollo de algunos pacientes con aplasia pura de células rojas, se ha determinado al parecer que algunos de esos casos pudieran haber sido o pudieran haber estado relacionados con la presencia de este tipo de molécula que es el polisorbato 80 en algunas de las soluciones de preservación de la eritropoyetina alfa, no obstante, en casos ya descritos de aplasia pura de células rojas relacionada con agentes de este tipo y obviamente sin la presencia de esta molécula.

Bien, ustedes ya conocen que la eritropoyetina es el factor de crecimiento esencial para la estimulación de la cadena eritropoyética y obviamente ocurre a través de una serie de estímulos mediados por una serie de moléculas y de interleuquinas que favorecen el desarrollo progresivo de la célula progenitora o de la célula madre pluripotencial para posteriormente generar un glóbulo rojo que tiene una vida media aproximada de 120 días el cual también es uno de los factores más importantes para el desarrollo de anemia renal en este tipo de poblaciones.

Sin querer ser confuso en esta diapositiva, he tratado de traerles cuál es el mecanismo de acción de la eritropoyetina sobre el receptor y en esencia podríamos tomarlo textualmente de esta diapositiva en la presentación A. Principalmente, lo que ocurre al momento de la activación del receptor es una dimerización de este tipo de receptor de eritropoyetina y luego una serie de quinasas denominadas las quinasas Jack II que entran en pleno contacto cada una de éstas y de esta forma, logran ser activadas a través de un proceso de fosforilación que a lo posterior va a producir una liberación de aminoácidos, específicamente de residuos de tirosina hacia la parte interna de la célula que después sufre un nuevo proceso de fosforilación generando a partir de allí una serie de estímulos a nivel del citoplasma y del núcleo de la célula que se van a traducir en la generación del estímulo eritropoyético. Como lo vamos a ver más adelante, esto es fundamental para poder comprender hoy cuáles son los mecanismos de acción de los agentes estimuladores eritropoyéticos de nueva generación y básicamente radica en su mecanismo de relación con este receptor.

Otra cosa en la cual quería hacer algo de énfasis es el hecho de que definitivamente son todas las eritropoyetinas en general, las moléculas desde el punto de vista biofarmacéutico de más ventas hoy a nivel mundial y hoy en nuestro medio generan

una serie de costos que dentro de las diálisis están incluidas en los paquetes y obviamente de alguna manera pueden influenciar en este tipo de desarrollo en algún momento dado para que obtengamos y podamos utilizar moléculas de punta en este tipo de poblaciones. Fíjense que para el 2007 hay una cifra que prácticamente uno se demora un poquito en leerla en ventas por año de este tipo de moléculas que resulta escandaloso. Creo que con un cero de esos euros alcanzamos a pagar la diálisis colombiana de un año.

Ya esta diapositiva la han visto. Es una diapositiva que muestra la perspectiva en el manejo de la anemia, en el transcurso de estos cortos años y vemos donde estamos situados, aquí específicamente frente a moléculas pegiladas de acción larga con un muy buen perfil de seguridad como lo vamos a mencionar más adelante. Sin duda, caminamos hacia terapias desde el punto de vista de manipulación genética y de manipulación en todas esas señales de traducción que ocurren a nivel celular donde probablemente se puedan modificar algunos de esos factores inducibles por hipoxia para bloquear o estimular la eritropoyesis que son avances aún bastante lejanos en nuestro medio pero que ya tienen algunos trabajos.

Entrando en materia hacia la mitad de la charla, hay cuatro tipos de eritropoyetina recombinantes: alfa, beta, omega y delta. Cada una con algunas diferencias desde el punto de vista de su origen, todas con un nivel de seguridad adecuado, con vidas media entre 6 y 8 horas, desde el punto de vista endovenoso y entre 19 a 24 horas desde el punto de vista subcutáneo. Generalmente, la crítica que se está haciendo para este tipo de moléculas es que obviamente los estándares de bioequivalencia están todavía por desarrollar y equipararse; pese a esto, son moléculas efectivas en este desarrollo y en los estudios de fase III clínicos que se han mencionado tienen unas diferencias muy significativas desde el punto de vista de vida media.

Fíjense que CERA, la molécula que está recientemente lanzada desde el 2007 en Europa y Estados Unidos, introducida a Colombia el año pasado, tiene francamente unas diferencias significativas frente a las otras eritropoyetinas convencionales, en especial presentando vida media de casi 130 horas desde el punto de vista subcutáneo como endovenoso, cosa que en diálisis es muy importante para favorecer la adherencia de los pacientes, específicamente en programas de diálisis peritoneal. Ustedes saben muy bien que existe una dificultad con respecto al mercado negro de este tipo de compuestos, el paciente recibe sus medicamentos y es dueño de sus medicamentos y hay indicios de que estos pacientes obviamente cambian esos productos o los venden simplemente para obtener dinero u obtener comida para subsistir al provenir de estratos bastante bajos. De cierta forma podría ser un mecanismo por el cual controlaríamos este tipo de problemas y otra cosa bastante importante, presentando perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos similares desde el punto de vista endovenoso con lo que podríamos evitar dolor y varias aplicaciones subcutáneas a este tipo de personas.

Este es un esquema muy sencillo de cómo es el interrelacionamiento de las eritropoyetinas recombinantes con el receptor de eritropoyetina y vemos que tienen una afinidad muy marcada por el receptor produciendo un estímulo muy brusco sobre el receptor haciendo que éste se internalice muy rápidamente favoreciendo los fenómenos de sobre disparo en los momentos en que nosotros hemos hecho algún cambio en el esquema de dosificación de eritropoyetina.

Pasando al tema de biosimilares, otros de los agentes estimuladores que pueden favorecer el estímulo eritropoyético, se ha dado todo un desarrollo gracias a que las patentes han caducado. Los modelos más importantes de estas moléculas son el HX575 y la eritropoyetina zeta, desafortunadamente podrían ser utilizados desde el punto de vista endovenoso aunque tienen el problema del estándar de bioequivalencia por desarrollar y por equiparar, aún así, han sido efectivos desde el punto de vista clínico en los estudios de Fase III.

Con respecto a los agentes estimuladores de eritropoyesis, pasando a un siguiente capítulo, sabemos que las eritropoyetinas recombinantes humanas no son las moléculas ideales, pues requieren frecuentes dosis de administración en nuestros pacientes, colaboran de cierta manera en un porcentaje importante con la variabilidad y el ciclado de la hemoglobina y desde luego, su biodisponibilidad depende de la ruta de administración. En este tipo de pacientes son inestables a temperatura ambiente y tienen una síntesis compleja y relativamente costosa para el medio.

Los agentes estimuladores de larga vida media, específicamente la eritropoyetina alfa como primera molécula y la más empleada hoy en Europa, tiene una vida media importante de casi 25 horas cuando se utiliza endovenosa y de 48 horas desde el punto de vista subcutáneo; tiene una afinidad 4 veces menor por el receptor de eritropoyetina, puede mantenerse hasta por 7 días a temperaturas de 25° lo que le da cierto tipo de estabilidad en comparación con moléculas nuevas recientemente lanzadas en nuestro medio como CERA; éstas tienen un peso molecular un poco mayor de cerca de 60 KD con una vida media muy significativa que ya habíamos mencionado en la gráfica de cerca de 130 horas, tanto subcutáneas como endovenosas, producen menos dolor con este tipo de aplicación, se pueden utilizar hasta en una dosis al mes en manejo de mantenimiento de estos pacientes, tienen una baja afinidad por el receptor cerca de 45 veces menor que la eritropoyetina beta lo que obviamente les confiere un perfil farmacocinético y farmacodinámico diferente y de mejor interrelacionamiento con el receptor, traducido eventualmente en una constante de asociación mucha más lenta con éste, con un proceso efectivo y seguro en procesos en terapias de corrección y de mantenimiento, con un menor riesgo de sobre disparos en los rangos de hemoglobina, manteniéndose o pudiéndose mantener a temperaturas ambiente hasta 30 días después luego de haber sido desempacadas con un perfil de seguridad y de tolerabilidad similares. Son moléculas que hasta el momento no han desarrollado anticuerpos autólogos contra este tipo de sustancias.

Les había mencionado algo sobre el fenómeno de variabilidad y la hemoglobina y aquí vemos como definitivamente los pacientes que están oscilando por fuera de los rangos de 11 a 12, específicamente las curvas que están hacia el lado derecho de la gráfica, y en especial más los pacientes que se mantienen por debajo de los niveles de 11, son pacientes en los cuales hay un mayor riesgo de mortalidad claramente documentado. Entonces, la variabilidad de la hemoglobina definitivamente está asociada con un incremento en el riesgo de muerte en este tipo de personas y lo vemos en cerca de un 90% de los pacientes en nuestros centros; según las estadísticas, aproximadamente habrá 152.000 personas en diálisis para el 2003 con posibilidad de presentar este fenómeno de variabilidad.

Aquí, hay un esquema comparativo de lo que es MICERA[®] frente a las eritropoyetinas recombinantes de acción habitual y fijense cómo los mecanismos de interrelación con el receptor muestran una menor afinidad, una constante de disociación más lenta, haciendo que los receptores o hay más número de receptores presentes en un momento dado haciendo que el estímulo eritropoyético se mantenga en el tiempo, respaldado con una vida media de casi 130 horas y muy lo más importante, tanto en la vía subcutánea como en la endovenosa.

Así, hay una serie de ventajas que permiten que se enfrenten desafíos como los que tenemos frente a este tipo de pacientes estimulando continuamente la eritropoyesis con una vida media larga, permitiendo intervalos de manejo de hasta una vez al mes con una estabilidad de la hemoglobina y menos ajustes de dosis. Se sabe por estudios largos publicados en la literatura que más o menos se necesitan entre 6.9 y 6.2 ajustes de dosis por año por paciente, lo que prácticamente implica que estemos moviendo las dosis de eritropoyetina mensualmente en este tipo de personas y de cierta manera también podremos ahorrar tiempo y costos en esta población lo cual resulta crucial.

Para hacer nuevamente énfasis en el tema de vida media comparada con las otras eritropoyetinas recombinantes en las cuales definitivamente tanto desde el punto de vista subcutáneo como endovenoso tenemos un perfil de acción bastante bueno.

Bien, pasando al siguiente capítulo, vamos a hablar de las proteínas de fusión y de las eritropoyetinas sintéticas. De forma muy general, son definidas como dímeros de eritropoyetina que se ligan a la porción de más alta afinidad del receptor de eritropoyetina -recuerden que el receptor tiene 2 dímeros- que en el momento en que la eritropoyetina se pega a ese receptor, se acoplan a través de las quinasas y obviamente uno de éstos tiene una porción de más afinidad y va a recibir este tipo de moléculas; logran una mejor respuesta versus los monómeros, no se altera de alguna manera el perfil farmacocinético en este tipo de pacientes y hay algunos estudios donde han hecho experimentos ligando este tipo de productos a moléculas de la BHCG creando una proteína quimérica con una vida media más larga que incluso, según los trabajos, en un futuro se podrá utilizar desde en presentación de espray en este tipo de personas lo cual sería algo muy interesante para lograr una mejor adherencia.

Bien, como les mencionaba, son compuestos polímeros conformados por proteínas por este polímero que es sintético, con un peso similar al de CERA de 51 KD que han mostrado efectos en modelos animales, aún con riesgo de inmunogenicidad en este tipo de personas y ese es un campo que todavía hace falta recorrer.

Algunas otras moléculas son los antagonistas del receptor de eritropoyetina que no son derivados de ésta, específicamente el hematide que probablemente va a debutar en los próximos años, desde el punto de vista clínico es un péptido sintético, dimérico, pegilado con una secuencia similar a la de la eritropoyetina, una vida media subcutánea y endovenosa de hasta 70 horas en pacientes de prediálisis ya que en algunos estudios tiene algo de aclaramiento desde el punto de vista renal no completo, probablemente el resto del aclaramiento sea a través de un mecanismo que involucra a la médula ósea que también ha sido efectivo en modelos animales y algo importante: si se observa génesis de anticuerpos que aparentemente no generan reacción cruzada con la eritropoyetina disminuiría de alguna manera el riesgo de aplasia pura de células rojas; por eso, obviamente, se propondrá su posible uso en el futuro para el manejo de este tipo de pacientes con aplasia pura de células rojas el cual en apariencia no resulta tan costoso en su producción.

Algunos otros tipos de estrategias para el estímulo de la eritropoyesis, como ya lo había mencionado en el marco grande, podría ser desde el punto de vista genético inhibir o activar factores de transcripción que modulen la expresión del gen de la eritropoyetina, específicamente los estabilizadores de los factores inducibles por hipoxia para modificar de alguna manera el concurso de los genes GATA igualmente implicados en este tipo de mecanismos. Hay algo importante en la manipulación de la fosfatasa de la célula hematopoyética para activar específicamente el dominio bloqueador del receptor de eritropoyetina que también puede ser de importancia.

Otra cosa que suena bastante interesante es que a futuro se podrán utilizar por vía oral, cosa que también será un atractivo fundamental para este tipo de personas.

Hubo una molécula dentro de estos desarrollos, la molécula FG-2216 que iba bastante bien. Sin embargo, se presentó un caso de una necrosis hepática masiva de una mujer joven y obviamente la FDA y las entidades regulatorias suspendieron el estudio a partir de ahí quedando la molécula prácticamente muerta para su utilización. Hay otras de en curso.

Bien, otros estímulos u otras estrategias para estimular la eritropoyesis como ya lo había mencionado, son las terapias genéticas de eritropoyetina, siembra de plásmidos de ADN en el músculo de los pacientes; implantes subcutáneos de células estomales autólogas de médula ósea que secreten eritropoyetina, algún tipo de técnicas con transfección viral y el uso de cromosomas humanos artificiales en este tipo de poblaciones. Obviamente el interrogante del fenómeno inmunológico todavía no se ha superado.

Bien, algo para complementar la charla anterior, con todo respeto, es el tema de las terapias de hierro endovenoso en los pacientes que tienen ferritina mayor de 500. Los estudios provienen de Massachussets en Boston, especialmente los estudios DRIVE en donde se ha encontrado que muchos de estos pacientes que tienen ferritinas mayores de 500 con un porcentaje de menos del 20% de células hipocrómicas pueden ser unos muy buenos respondedores a terapias adicionales con hierro endovenoso.

De estas moléculas, específicamente Ferumoxytol puede utilizarse por vía endovenosa, en dosis mucho más rápidas similares a las de nuestro hierro, obteniéndose una buena respuesta en este tipo de pacientes.

Algo muy rápido, recordar cuáles son los factores de resistencia a la eritropoyetina. Desde luego, no todos los pacientes son para agentes estimuladores de eritropoyesis. Es muy importante que tengamos en cuenta todo este tipo de circunstancias antes de que iniciar con alguno de estos pacientes la terapia. Recordar que existe la aplasia pura de células rojas, muy importante poderla diagnosticar a tiempo y sobre todo descartar fenómenos virales en este tipo de pacientes.

¿Cómo son los anticuerpos en este tipo de aplicación? Son anticuerpos de clase Ig G, no monoclonales con unión a eritropoyetinas glicosiladas y deglicosiladas. Estos anticuerpos inhiben la formación de colonias eritroides en la médula ósea, son inducidos por terapias con eritropoyetina y se ha postulado que algunos de estos preservantes puedan haber disparado este tipo de circunstancias.

Por último, en estas dos filminas debo recordarles el warning reciente de la FDA con respecto a los pacientes que tienen tumores sólidos. Los pacientes que tienen tumores sólidos no deben estar con manejos de anemia renal, con agentes estimuladores de eritropoyesis, dado que ese receptor de eritropoyetina también es expresado por otro tipo de células, no solamente las células de los progenitores eritroides lo cual pueden producir no sólo problemas tumorales sino una serie de trastornos cardiovasculares que debemos tener muy en cuenta.

Por último, la anemia renal no es el único foco de empleo de este tipo de agente. Sabemos que la anemia de enfermedad renal crónica e igualmente en los pacientes que tienen SIDA puede ser susceptible de manejo con este tipo de moléculas de forma individualizada.