

**REVISION BIBLIOGRAFICA****La eritropoyetina: de la eritropoyesis a la cardioprotección****Erythropoietin: from erythropoiesis to cardioprotection**

Dr. Liermis Michael Dita Salabert,<sup>(1)</sup> MSc. Ivis Mendoza Hernández,<sup>(2)</sup> Dr. Rafael Gómez Baute,<sup>(3)</sup> MSc. Elena García López,<sup>(4)</sup> Dr. Lázaro E. de la Cruz Avilés,<sup>(5)</sup> Dr. Aramis Núñez Quintana.<sup>(6)</sup>

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Hematología. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

<sup>2</sup>Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. MSc. en Farmacología. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ciudad de La Habana.

<sup>3</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Hematología. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

<sup>4</sup>Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. MSc. en Farmacia Clínica. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Ciudad de La Habana.

<sup>5</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

<sup>6</sup>Especialista de II Grado en Hematología. Hospital "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana.

**RESUMEN**

Muchas de las drogas que han mostrado resultados alentadores en el tratamiento de las enfermedades hematológicas y los tumores sólidos, asocian un elevado potencial cardiotoxico. Dentro de este grupo sobresalen las antraciclinas, identificadas como el tipo de quimioterapia que con mayor probabilidad puede causar daño cardíaco, a corto o largo plazo. Con la mejoría alcanzada en la supervivencia de los pacientes portadores de estas enfermedades, este evento adverso se ha convertido en una de las principales preocupaciones para la comunidad científica. Aun cuando han sido muchos los agentes terapéuticos evaluados como posibles cardioprotectores, los datos clínicos disponibles son limitados y no permiten afirmar que el uso de estos agentes favorezca la supervivencia de los pacientes sometidos a tratamientos cardiotoxicos. La identificación del receptor para la eritropoyetina en tejidos no hematopoyéticos, incluyendo el corazón, así como su marcado efecto cardioprotector durante la isquemia han conducido a la hipótesis de que la eritropoyetina podría ser capaz de prevenir la miocardiopatía inducida por las antraciclinas. Abordar esta hipótesis es el objetivo del presente trabajo.

**Palabras clave:** Receptores de eritropoyetina; eritropoyetina; toxicidad de medicamentos; miocardiopatías cardiotoxinas; antraciclinas/efectos adversos

**Límites:** Humanos

**ABSTRACT**

Many of the drugs that has shown promise in the treatment of hematologic malignancies and solid tumors, associated with a high potential cardiotoxic. Within this group stand anthracyclines, identified as the type of chemotherapy most likely to cause heart damage, short or long term. With the improvement achieved in the survival of patients with these diseases, this adverse event has become a major concern for the scientific community. Although many agents have been evaluated as potential cardioprotective therapeutic, clinical data are limited and does not suggest that the use of these agents promotes the survival of patients undergoing cardiotoxic treatments. The identification of erythropoietin receptor in hematopoietic tissues, including the heart, as well as its marked cardioprotective effect during ischemia have led to the hypothesis that erythropoietin may be able to prevent

**Recibido:** 19 de mayo de 2010

**Aprobado:** 17 de junio de 2010

**Correspondencia:**

Dr. Liermis Michael Dita Salabert.

Calle 41 No. 6602, entre 66 y 68.

Cienfuegos.

**Dirección electrónica:** [liermis.dita@gal.sld.cu](mailto:liermis.dita@gal.sld.cu)

anthracycline-induced cardiomyopathy. Addressing this hypothesis is the objective of this work.

**Key words:** Receptors, Erythropoietin; erythropoietin; drug toxicity; cardiotoxic agents; cardiomyopathies; cardiotoxins; anthracyclines/ adverse effects

**Limits:** Humans

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas hemos presenciado la aparición periódica de nuevas drogas antineoplásicas que persiguen como finalidad común mejorar el pronóstico de los pacientes portadores de dolencias de origen neoplásico. Sin embargo, paralelamente a estos resultados, se suman al efecto antitumoral, las toxicidades secundarias.

Muchos de los tratamientos utilizados tienen un importante efecto cardiotoxico, el cual resulta de difícil manejo clínico, por lo que en ocasiones constituye un elemento negativo en la calidad de vida de los pacientes. La cardiotoxicidad es una de las complicaciones más notables en la terapia con fármacos citotóxicos, tanto por su gravedad como por sus implicaciones clínicas. Por este motivo es necesario conocer y manejar adecuadamente estas complicaciones y lo que es más importante aún, prevenir su aparición.

Este trabajo tiene como objetivo abordar aspectos relacionados con la hipótesis de que la eritropoyetina podría ser capaz de prevenir la miocardiopatía inducida por el tratamiento con las antraciclina.

## DESARROLLO

### Antraciclina. Mecanismo de acción y de toxicidad cardíaca

Dentro de estas drogas citotóxicas sobresalen las antraciclina, tratamiento de elección en una gran variedad de enfermedades hematológicas, y probablemente, las drogas más reconocidas por sus efectos cardiotoxicos. En el grupo se identifican con mayor potencial cardiotoxico en el presente: la daunorrubicina obtenida del *Streptomyces peuceticus* o *coeruleorubidus* y la doxorubicina o adriamicina producida por el *Streptomyces peucetius var caesiu*.<sup>(1)</sup>

A grandes rasgos, el mecanismo de acción de estas sustancias está encaminado a tres blancos celulares:

**A.** Encaje en la cadena del ácido desoxirribonucleico (ADN), debido a la afinidad del grupo amino de estos fármacos por los fosfatos del ADN, lo que ocasiona una inestabilidad de este complejo que obstaculiza su replicación y la transcripción del ácido ribonucleico (ARN), alterando así la producción proteica, con el consecuente daño que conduce a la muerte de la célula tumoral.<sup>(2)</sup> Actúan preferentemente sobre la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, aunque también actúa durante la fase G<sub>2</sub> (post-síntesis).<sup>(3)</sup>

**B.** Por posible sección del doble anillo del ADN al inhibir la topoisomerasa II.

**C.** Por formación de radicales libres de oxígeno (O<sub>2</sub>) mediado por enzimas como la reductasa, que ocasionan oxidación de las proteínas que contienen el ADN. Es probable, además, que las antraciclina alteren la actividad normal de la bomba de sodio/potasio (Na/K) y el proceso de transporte de electrones de la mitocondria. La homeostasis celular se ve amenazada.<sup>(2)</sup>

Las antraciclina también provocan cortes en el ADN por otros mecanismos más complejos. Por una parte forman radicales libres por reacción de la antraciclina con iones férricos (Fe<sup>3+</sup>), formando un complejo que participa en el ciclo de óxido-reducción, similar al de la bleomicina. Por otra parte, tienen acción directa sobre la membrana celular. Ambos efectos son causa de la notoria cardiotoxicidad de estos compuestos.<sup>(3)</sup>

El mecanismo preciso por el cual las antraciclina originan las complicaciones en la fibra cardíaca no se ha demostrado con exactitud. Existen múltiples conjeturas, como se explicó en los párrafos anteriores, a las que se agregan la liberación de aminas vasoactivas, la disfunción adrenérgica, las anomalías en la relajación-contracción (sobrecarga de calcio) y otros diversos factores que, en conjunto, convergen en un mecanismo común de apoptosis, que puede conllevar a miocardiopatía dilatada, aunque algunos pacientes experimentan, en cambio, una endomiocardiopatía de tipo restrictivo. Ambas situaciones clínicas en principio son irreversibles.<sup>(2)</sup>

La daunorrubicina tiene mayor toxicidad miocítica que la doxorubicina, pero la epirubicina es la droga de este grupo que menor daño cardíaco provoca. La mitoxantrona es un análogo sintético de las antraciclina cuya cardiotoxicidad es mucho menor, dado que los radicales libres que produce son menos nocivos.<sup>(2)</sup>

La consecuencia indeseable más trascendente del tratamiento con antraciclina y sus análogos en las enfermedades neoplásicas es el desarrollo de miocardiopatía degenerativa, manifestación tardía que puede finalizar en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Es casi unánime la aceptación de la hipótesis de que la aparición de este trastorno es producto de la dosis total acumulativa dependiente; éste sería el indicador más valioso de la cardiotoxicosis. La biopsia endomiocárdica (BEM) confirma que las alteraciones cardíacas se agravan a medida que se intensifica la dosis total acumulada, pero existiría aparentemente un umbral a partir del cual el incremento en el suministro de las drogas citotóxicas ocasionaría las lesiones miocárdicas. Referente a la doxorubicina, con una dosis total de hasta 450 mg/m<sup>2</sup> el riesgo miocítico es relativamente mínimo, pero luego de 550 mg/m<sup>2</sup> el peligro se acrecienta exponencialmente. No obstante, se han publicado casos en los cuales dosis totales pequeñas han ocasionado trastornos cardíacos severos, lo que indica que limitar la dosis acumulativa total de antraciclina no siempre puede prevenir esta complicación.<sup>(2)</sup>

Aunque se han señalado varios factores de riesgo para el

desarrollo de esta complicación, la dosis acumulativa de la droga parece ser el más importante.

Los pacientes tratados con antraciclina son susceptibles de manifestar reacciones adversas cardíacas, especialmente insuficiencia ventricular izquierda aguda, con dosis superiores a 550 mg/m<sup>2</sup> (1 000 mg/m<sup>2</sup> en el caso de epirubicina), lo que supone un evidente factor dosis limitante y, a pesar de su utilidad terapéutica, también pueden aparecer con frecuencia arritmias cardíacas o flebitis si se usan vasos sanguíneos pequeños o si se repiten las inyecciones en un mismo vaso.<sup>(4)</sup>

Además de la dosis total administrada, la edad de los pacientes por encima de los 70 o por debajo de los 15 años se considera como factor adicional de riesgo cardiotoxicidad para las antraciclina. De igual forma el tratamiento concomitante o anterior con mitomicina, ciclofosfamida o dacarbazina potencia la miocardiopatía inducida por las antraciclina. Los mecanismos responsables del daño cardíaco no son bien conocidos en la actualidad, pero se reconoce que la presencia de disfunción ventricular refleja daño miocárdico.<sup>(3-7)</sup>

Es de interés señalar que la evaluación de la función diastólica con ecografía mediante el estudio en modo M de la motilidad de raíz aórtica y de la válvula mitral y de las velocidades de la fase de llenado (precoz (E) y auricular (A)), de la relación E/A y de otros parámetros, por Doppler, ha sido señalada como un indicador más precoz de daño miocárdico, de aparición incluso anterior a los signos de disfunción sistólica.<sup>(8)</sup>

### **Tipos de cardiotoxicidad por antraciclina**

Según el momento de aparición, se han descrito 3 tipos de cardiotoxicidad por antraciclina: la aguda o subaguda, que se manifiesta durante el uso del medicamento o inmediatamente después; la crónica, que se presenta antes del año de haber utilizado la droga; y la tardía, que aparece después del año, en cualquier momento de la vida.<sup>(9)</sup>

La cardiotoxicidad aguda puede manifestarse en forma de arritmia, directamente después de la administración del fármaco; o por cambios en el electrocardiograma, que incluyen el aplanamiento de la onda T y la depresión S-T, y pueden durar hasta dos semanas después de la administración; o cuadros más complejos, que pueden confluir en muerte súbita, aunque esto último es infrecuente.<sup>(2,6)</sup>

Estudios recientes señalan que la cardiotoxicidad aguda por antraciclina está asociada con la inducción de la apoptosis de las células miocárdicas. El conocimiento de las vías metabólicas por las cuales estos quimioterápicos ocasionan el daño cardiovascular, ha permitido el desarrollo de estrategias preventivas de este efecto tóxico sin interferir en la acción antitumoral.<sup>(10)</sup>

La cardiotoxicidad tardía es frecuente en pacientes que recibieron altas dosis de antraciclina como tratamiento.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con dosis superiores a 550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina es aproximadamente de 30 %. Aproximadamente el 4 % de dichos pacientes desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva después de recibir dosis acumulativas de 500-550 mg/m<sup>2</sup>. En respuesta, muchos investigadores clínicos tratan de limitar la exposición a antraciclina a dosis acumulativas inferiores 550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina.<sup>(10)</sup>

### **Evidencias clínicas de cardiotoxicidad por antraciclina**

Un estudio reciente evaluó 141 pacientes relativamente jóvenes con edad media de 47 años con linfoma no Hodgkin (LNH) quienes habían recibido dosis de doxorubicina superiores a 250 mg/m<sup>2</sup>. Solamente el 7 % pudo recibir más de 400 mg/m<sup>2</sup>; la dosis acumulativa mayor fue de 550 mg/m<sup>2</sup>. Este estudio reporta solo un paciente con manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, el 27,7 % presentó miocardiopatía subclínica detectada por ecocardiograma. Un análisis multivariado asoció la presencia de miocardiopatía subclínica con las altas dosis de antraciclina, la edad, el tratamiento con radioterapia y la obesidad.<sup>(11)</sup>

Lipshultz y colaboradores estudiaron 115 pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda (LLA) con doxorubicina (DAA, promedio de 360 mg/m<sup>2</sup>); todos se encontraban en remisión continua (tiempo promedio de suspendido el tratamiento 6,4 años). A estos se les realizó ecocardiografía, la cual mostró alteraciones de la función ventricular en el 57 % de los casos, y se observó como factor de riesgo más importante, las dosis acumulativas de antraciclina.<sup>(12)</sup>

Recientemente, Iarussi y colaboradores estudiaron 101 niños con antecedentes de tratamiento con antraciclina, los que se compararon con 91 niños sanos, y encontraron diferencias significativas tanto en los índices sistólicos (mayor estrés de la pared al final de la sístole y menor fracción de acortamiento) como en los diastólicos (menor relación eyección/acortamiento, E/A y mayores tiempos de desaceleración, TD y de relajación isovolumétrica, TRIV), entre ambos grupos.<sup>(13)</sup>

Otro estudio realizado estandarizó la incidencia de morbilidades en 476 pacientes con LNH tratados con 6 ciclos de doxorubicina comparado con pacientes sin LNH. La mediana de seguimiento fue de 8,4 años. Se describió un incremento de 5/campo en la incidencia de insuficiencia cardíaca crónica y un incremento de 1,5/campo en el infarto. Sin embargo no se reportó incremento en enfermedad artero-coronaria, infarto del miocardio o angina de pecho. El riesgo de infarto fue mayor en pacientes recibiendo radioterapia. Los factores que incrementaron el riesgo de eventos cardiovasculares incluyeron hipertensión previa, pacientes jóvenes al diagnóstico y terapia recibida.<sup>(2)</sup>

## Alternativas de tratamiento para la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

En la actualidad, el dexrazoxano es el agente cardioprotector de uso más frecuente frente a la toxicidad de las antraciclinas. Su administración permite que los pacientes soporten mejor la quimioterapia con este grupo de fármacos citotóxicos y que se pueda extender el tiempo de utilización de estos. La principal limitación de su uso está dada por el elevado costo del tratamiento.

El dexrazoxano es un agente quelante capaz de difundir al interior de los cardiocitos, donde se transforma en un agente quelante activo, que captura iones férricos (Fe 3+), evitando o reduciendo la formación de complejos antraciclina-Fe<sup>3+</sup> en los pacientes sometidos a tratamiento con este tipo de agentes antineoplásicos. El principal mecanismo cardiotoxico asociado a las antraciclinas parece estar ligado a su capacidad para formar complejos con iones férricos (Fe 3+), involucrados en mecanismos celulares de óxido-reducción generadores de radicales libres de oxígeno. <sup>(5, 14)</sup>

La eficacia y seguridad clínica del dexrazoxano han sido estudiadas en ensayos clínicos aleatorios y controlados. <sup>(14-21)</sup> En general, los criterios de eficacia clínica se basaron en una definición de cardiotoxicidad consistente en aparición de signos clínicos de insuficiencia cardiaca y en valores de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por debajo de 55 %. Algunos ensayos emplearon la variación de los valores séricos de troponina T como parámetro subrogado o la dispersión de los valores correspondientes al intervalo QT del electrocardiograma.

Entre los estudios clínicos realizados puede destacarse el de Lipshultz y col, <sup>(19)</sup> que realizaron un seguimiento medio de 2,7 años a 206 niños con LLA tratados con 10 ciclos de doxorubicina (30 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días), la mitad de los cuales recibió dexrazoxano en proporción 10:1 (300 mg/m<sup>2</sup>). La determinación sérica de troponina T cardiaca, como índice subrogado de cardiotoxicidad, mostró una elevación en el 21,6 % de los pacientes tratados con dexrazoxano, frente a un 50 % de los no tratados. No se detectaron diferencias en la tasa de supervivencia libre de eventos a los 2,5 años, entre los pacientes en ambos grupos de tratamiento (83 %).

Por su parte, Elbl <sup>(17)</sup> realizó un estudio retrospectivo que incluyó a 108 jóvenes (5-29 años) que utilizaron antraciclinas para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Una parte (68) de los pacientes recibieron dexrazoxano. El seguimiento medio fue de 7 años (2-20 años). Ninguno de los pacientes sometidos a cardioprotección mostró valores patológicos de la fracción de eyección (FE), contra un 10 % no protegido que sí lo mostraron.

Similares resultados obtuvo Paiva <sup>(20)</sup> en 58 pacientes con osteosarcoma, en los que encontró disfunción sistólica en el 28 % de los pacientes tratados con

dexrazoxano, frente al 69 % en los no tratados.

Otro estudio reciente analizó los efectos electrocardiográficos cardioprotectores del dexrazoxano en 20 pacientes mayores de 60 años con LNH, tratados con epirubicina. El estudio determinó la dispersión de valores registrados en el intervalo QT del electrocardiograma, definiéndola como la diferencia entre el máximo y el mínimo de los registros, corregidos con el ritmo cardiaco (QTc). Los datos mostraron una dispersión del QT de 67,4 ms frente a 49,5; los correspondientes valores ajustados al ritmo (QTc) fueron de 71,2 y 51,4 ms. <sup>(18)</sup>

En un estudio en pacientes con cáncer de mama, previamente tratadas con antraciclinas, 164 pacientes fueron distribuidas en dos grupos de tratamiento, 85 para recibir quimioterapia basada en antraciclinas (máximo 6 ciclos) más dexrazoxano y 79 que recibieron igual quimioterapia pero no fueron tratadas con dexrazoxano. Las pacientes tratadas con dexrazoxano experimentaron menor número de eventos cardiacos, con diferencias estadísticamente significativas (39 % vs 13 %, p menor 0,001). La respuesta antitumoral no fue afectada con el dexrazoxano y la incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. <sup>(19)</sup>

No obstante, basada en los resultados clínicos, la Sociedad Americana de Oncología (ASCO, por sus siglas en inglés) alerta en sus guías sobre el uso de agentes cardioprotectores tales como el dexrazoxano en enfermedades donde la doxorubicina ha mostrado un incremento en la supervivencia, tales como el LNH, debido a que se ha referido que pudiera reducir la eficacia de la terapia. Hasta el momento no existen evidencias confirmadas por estudios clínicos. <sup>(22)</sup>

## Eritropoyetina recombinante. Mecanismo de acción y aplicaciones

La eritropoyetina (EPO) es una hormona sialoglicoproteica secretada primariamente por los riñones y el hígado adultos en respuesta a hipoxia tisular y/o disminución de la masa de hematíes, y que estimula la producción de células rojas de la sangre. <sup>(23)</sup> En 1984 se produjo el clonaje y la expresión del gen para la EPO en células de ovario de hámster chino. <sup>(24, 25)</sup> Su estructura molecular fue totalmente caracterizada en 1986 por Lai y cols <sup>(24, 25)</sup> y constituye una proteína de 34 000 daltons de peso molecular en la que los carbohidratos forman el 40 % de la estructura de la molécula, agrupados en cuatro cadenas que se unen por tres enlaces N-glicosídicos y uno O-glucosídico. El ácido siálico es el principal compuesto hidrocarbonado fundamental para la actividad biológica de la EPO. Los ácidos siálicos terminales protegen a la molécula de la degradación rápida en el hígado, conservando así su actividad en la médula ósea. Su concentración normal en sangre es de 8 a 18 mU/mL (aproximadamente 0,1 µg/mL, ó 5 pmol/L). <sup>(26)</sup>

La EPO endógena funciona como el principal regulador de la producción de células rojas por unión a los receptores de membrana de las células progenitoras eritroides. Adicionalmente el incremento en la masa de células rojas funciona como mediador primario en la respuesta fisiológica normal frente a la hipoxia. Recientemente se ha reconocido que los receptores de la EPO son expresados también por otros tipos de células no hematológicas, incluyendo neuronas, células del músculo liso vascular, células endoteliales, miocitos cardíacos y fibroblastos cardíacos.<sup>(27-29)</sup>

A escala celular, la EPO juega un papel crítico en el sistema vascular, a través del mantenimiento de la función de las células endoteliales<sup>(30, 31)</sup> y la inducción de angiogénesis.<sup>(32-34)</sup> Al garantizar la integridad de las células endoteliales la EPO previene la isquemia cardíaca por reducción del daño miocárdico,<sup>(35)</sup> modula la remodelación cardíaca<sup>(36)</sup> y reduce la disfunción ventricular.<sup>(37)</sup> Unido a su capacidad para retardar la inflamación<sup>(33)</sup> y modular la actividad de las células fagocíticas, la EPO provee un entorno celular efectivo para fomentar la protección de las células endoteliales.<sup>(38, 39)</sup>

Las concentraciones séricas de EPO requeridas para la protección tisular son superiores a las requeridas para la eritropoyesis. Ello se debe a que el receptor que media la protección tisular exhibe una afinidad muy baja (aproximadamente 1000/campo) comparado con los progenitores eritroides.<sup>(40, 41)</sup> Datos preclínicos sugieren que los niveles mínimos terapéuticos necesarios para la protección contra el daño tisular parecen estar en el orden de 300-500 UI/kg de peso corporal (intravenoso o intraperitoneal).<sup>(41, 42)</sup> Se reporta un estudio fase II en infarto que empleó este rango de dosis, en el cual se recomienda que solamente la vía intravenosa debe ser contemplada para los estudios clínicos.<sup>(43)</sup>

La eritropoyetina recombinante (EPO-r) humana es un medicamento usualmente administrado a pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica (IRC) para estimular la eritropoyesis.<sup>(44, 45)</sup> Sin embargo, la hormona es el principal regulador de la actividad mitótica de los precursores eritroides y es probable que tenga una acción más compleja en la hemostasia. Varios estudios han confirmado la función relevante de otros efectos, no eritropoyéticos, de la EPO, tal es el caso de su acción en la resistencia vascular<sup>(46, 47)</sup>, los efectos en las células no eritroides como los macrófagos<sup>(48)</sup> y la acción reguladora sobre la función endocrina.<sup>(49)</sup>

### **Antecedentes preclínicos y clínicos de la EPO como protector endógeno**

No fue hasta el 2003 que se demostró por primera vez que la EPO también protege contra la isquemia o la isquemia/reperfusión.<sup>(37, 50-53)</sup> En ese mismo año fue reportado el efecto protector de la EPO contra la muerte celular por apoptosis inducida por hipoxia en miocitos cardíacos aislados de ratas.<sup>(51)</sup> Adicionalmente fue

demostrado que la administración de 5000 U/kg después de 30 minutos de oclusión coronaria en ratas reduce en un 50 % la pérdida de miocitos cardíacos y reduce la presión diastólica del ventrículo izquierdo.<sup>(51)</sup>

La administración de EPO parece reducir el número de células apoptóticas en ratas en un modelo de 60 minutos de oclusión de la arteria coronaria.<sup>(53)</sup> Adicionalmente la administración de una dosis única de EPO (3000 U/kg) inmediatamente después de la oclusión permanente de la coronaria en ratas reduce subsecuentemente la talla del infarto, medida a las 8 semanas.<sup>(50)</sup> Otro estudio reportó que la administración de EPO (5000 U/kg), 24 h antes de la isquemia reperfusion global en tejido cardíaco de ratas perfusado, puede mejorar el recobrado de la función del ventrículo izquierdo.<sup>(52)</sup> Finalmente, la administración intravenosa de EPO (5000 U/kg) al momento de la reperfusion miocárdica, después de 30 minutos de isquemia en corazón de conejos, parece reducir significativamente el tamaño del infarto de 35 % a 14 %, medido 3 días después de la reperfusion.<sup>(37)</sup>

Las acciones de la EPO son iniciadas por activación de los receptores de la EPO unidos a las membranas.<sup>(54)</sup> La presencia del receptor de la EPO fue demostrada en miocitos cardíacos de ratas donde la administración de EPO previno la apoptosis por activación de la vía intracelular de la Fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3-K)/Akt.<sup>(55)</sup> Según Kristensen, la expresión del receptor de la EPO fue comprobada en miocitos ventriculares y células endoteliales en el corazón humano de adultos. Los mecanismos apoptóticos fueron considerados asociados con la muerte de las células cardíacas seguidos de fallo cardíaco.<sup>(56, 57)</sup> La inhibición de la apoptosis ha sido fuertemente correlacionada con la mediación del receptor de la eritropoyetina.

En miocitos cardíacos aislados ha sido demostrado que la EPO induce una rápida fosforilación de Akt y ERK1/2, sin embargo el efecto apoptótico de la EPO parece ser dependiente solamente de la activación de la Akt debido a que anula, por inhibición farmacológica de la PI3-K, pero no de la ERK.<sup>(37, 53)</sup> Adicionalmente en estudios con preparaciones de corazón completo se ha reportado una activación de la PI3-K/Akt y ERB1/2 después de la administración de la EPO. Se ha reportado además activación de la oxido-nítrico sintetasa endotelial (eNOS), Janus tirosina kinasa (JAK2), transductor de señales y activador de transcripción (STAT) 3 y 5 y glicógeno sintetasa kinasa-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), así como la translocación de la isoforma epsilon de la proteína kinasa C (PKC- $\epsilon$ ) desde el citosol hasta la fracción particulada.<sup>(35, 36, 43, 54, 58-60)</sup>

A pesar de que la prevención de la apoptosis es el principal mecanismo de protección cardiovascular de la eritropoyetina, se debe considerar la acción del óxido nítrico (ON), como modulador del tono vascular, como otra vía de importancia. La sintetasa endotelial de óxido nítrico es activada por el activador de la transcripción y

transductor de señales STAT-5 y RAS-MAPK por lo cual se produce aumento en la producción de ON, lo que permite la relajación vascular. <sup>(61)</sup>

Otro mecanismo de protección consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos al promover la angiogénesis y aumentar la formación vascular por los progenitores de células endoteliales, lo que permite la neovascularización de la zona isquémica. El número de células endoteliales circulantes, en pacientes con enfermedad arterial coronaria, está en relación con los niveles séricos de EPO. <sup>(62, 63)</sup>

En miocitos cardiacos aislados la EPO ha mostrado que incrementa las especies reactivas de oxígeno por inducción de la mPTP. Finalmente en miocitos cardiacos aislados de ratas la administración de EPO resultó en un incremento Akt-dependiente en la expresión y fosforilación de NOS. <sup>(55)</sup>

Estudios preclínicos muestran que la EPO tiene efecto protector del daño isquémico en varios modelos experimentales, reduce el área de infarto y permite la recuperación de la función del ventrículo izquierdo. Estos efectos cardioprotectores han llevado a la hipótesis de que la EPO tiene efecto protector sobre las células miocárdicas contra la inducción de la apoptosis producida por el uso de las antraciclinas. <sup>(61)</sup> Un estudio reciente *in vivo*, muestra que la EPO puede atenuar la disfunción cardiovascular causada por la doxorubicina.

La cascada específica de señalización envuelta en la cardioprotección depende del momento de administración de la EPO, comenzando antes de la isquemia, al momento de la isquemia o en la reperusión. Se ha demostrado que el efecto limitante de la talla del infarto en la administración crónica de EPO, comenzando 3 semanas antes de la isquemia, no requiere activación de la PI3-K pero puede ser anulado por inhibición de la NOS. <sup>(54)</sup> En un estudio más reciente, se confirmaron estos resultados al demostrarse que la EPO incrementa la expresión miocárdica de NOS y reduce la talla del infarto, inducida por 45 minutos de ligadura de la arteria coronaria comenzando 24 h después de la administración de EPO. <sup>(55)</sup> Otros estudios han reportado que la administración de la EPO 24 h antes de la oclusión de la arteria coronaria incrementa la expresión miocárdica de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), y que la cardioprotección inducida por la EPO puede ser abolida por pretratamiento con un inhibidor específico de la COX-2. <sup>(54)</sup>

### Proyecciones futuras

La propiedad que tiene la eritropoyetina de estimular la eritropoyesis, ha sido utilizada para prevenir o tratar la anemia de las enfermedades crónicas como: la asociada a la insuficiencia renal crónica, enfermedades inflamatorias y el cáncer. El descubrimiento de la capacidad protectora en varios tejidos no hematopoyéticos incluido el tejido cardiaco, ha dado paso al desarrollo de estudios sobre nuevas funciones biológicas de esta y su aplicación clínica. Un ejemplo lo tenemos en el efecto neuroprotector demostrado en pacientes con infarto cerebral tratados con EPO. Un reciente estudio sobre la miocardiopatía inducida por doxorubicina, demuestra que la EPO puede atenuar esta disfunción cardiovascular, aunque son necesarios nuevos estudios clínicos controlados que permitan demostrar el efecto y eficacia del tratamiento, así como la seguridad de este. Sería de gran valor para hematólogos y cardiólogos, que la EPO-r fuera la luz al final del túnel en la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

En nuestro país contamos con el Ior® EPOCIM, eritropoyetina humana recombinante, que se produce en el Centro de Inmunología Molecular (CIM) y cuenta con Registro Sanitario otorgado por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) desde abril de 1998, para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Sustentado en ensayos clínicos posteriores, se extendió el registro del Ior® EPOCIM al tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncohematológicos. Actualmente el Ior® EPOCIM, forma parte del cuadro básico de medicamentos y está disponible en toda la red hospitalaria del Sistema Nacional de Salud. Es un tratamiento ampliamente utilizado en Cuba, a pesar del costo de esta terapia en el mercado internacional.

Teniendo en cuenta las evidencias, preclínicas y de estudios clínicos, reportadas en la literatura en relación con el posible efecto cardioprotector de la eritropoyetina, y considerando que en nuestro país no disponemos de alternativas para la prevención de la cardiotoxicidad provocada por las antraciclinas en pacientes oncohematológicos, evaluar el efecto cardioprotector de este medicamento, tan utilizado en la práctica médica diaria para el tratamiento de este tipo de pacientes, constituye una opción terapéutica a valorar.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu A. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart*. 2008; 94:1503–1509.
2. Pasca A, Pereiro G, Mansilla S, Lastiri H. Toxicidad miocárdica por antraciclinas. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2000; 29:319-325.
3. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol*. 2006; 33 (1): 2-14.
4. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5 (4): 233-43.
5. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy.

- Drugs.2005;65(7):1005-24.
6. Gianni L, Haerman E, Lipshultz S, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer D. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 3777-3784.
  7. Yeh E, Tong A, Lenihan D, Yusuf W, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation.* 2004; 109: 3122-3131.
  8. Canessa J, Massardo T, Abarzúa E. Evaluación de la toxicidad miocárdica por drogas. *Alasbimn Journal.* 2004; 6 (24): AJ24-6.
  9. Losada R, Dorticós E, Porto DE, Abreu J, Valiente J, Espinosa E, et al. Cardiotoxicidad en pacientes con leucemia aguda promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2003; 19:2 -3.
  10. Moser EC, Noordijk EM, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107:2912-19.
  11. Hequet O, Le Q, Moullet I, Pauli E, Salles G, Espinouse D, et al. Subclinical Late Cardiomyopathy After Doxorubicin Therapy for Lymphoma in Adults. *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1864-71.
  12. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991;324:808-15.
  13. Iarussi D, Galderisi M, Ratti G, Tedesco MA, Indolfi P, Casale F, et al. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. *Clin Cardiol.* 2001;24(10):663-9.
  14. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol.* 2005; 68 (2): 261-71.
  15. Bernitsas E, Wei W, Mikol DD. Suppression of mitoxantrone cardiotoxicity in multiple sclerosis patients by dexrazoxane. *Ann Neurol.* 2006; 59(1):206-9.
  16. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. *Support Care Cancer.* 2006; 14(2): 128-36.
  17. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I. Long-term serial echocardiographic examination of late anthracycline cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in pediatric patients. *Eur J Pediatr.* 2005; 164(11): 678-84.
  18. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother.* 2005; 59(10): 541-4.
  19. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351(2):145-53.
  20. Paiva MG, Petrilli AS, Moises VA. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 45(7): 902-8.
  21. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport B, Stahalova V. Multicenter Randomized Phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals Oncology.* 2006; 7:614-22.
  22. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, et al. 2002 update of recommendations for use of chemotherapy and radiotherapy protectants: Clinical practice guidelines of American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2895-2903.
  23. Remuzzi G, Minetti L. Hematologic Consequences of Renal Failure. In: Brenner BM, ed. *Brenner Rector's The Kidney.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B.: Saunders; 2000.p. 2079-2102.
  24. Miyake T, Kung CK-H, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem.* 1977; 252: 5558-64.
  25. Koury ST, Bondurat MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by in situ hybridisation. *Blood.* 1988; 71:524-7.
  26. Juul SE, Stallings SA, Christensen RD. Erythropoietin in the cerebrospinal fluid of neonates who sustained CNS injury. *Pediatr Res.* 1999; 46:543-47.
  27. Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system. *Pediatr Res.* 1998;43:40-9.
  28. Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, Straumann U, Digicaylioglu M, Henn V, et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci.* 1996; 8: 666-76.
  29. Masuda S, Okano M, Yamagishi K, Nagao M, Ueda M, Sasaki R. A novel site of erythropoietin production. Oxygen-dependent production in cultured rat astrocytes. *J Biol Chem.* 1994; 269: 19488-93.
  30. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation.* 2002;106: 2973-79.

- 31.Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K .Apaf-1, Bcl-xL, cytochrome c, and caspase-9 form the critical elements for cerebral vascular protection by erythropoietin. *J Cereb Blood Flow Metab.*2003;23: 320–30.
- 32.Sakamaki K. Regulation of endothelial cell death and its role in angiogenesis and vascular regression. *Curr Neurovasc Res.*2004;1:305–15.
- 33.George J, Goldstein E, Abashidze A, Wexler D, Hamed S, Shmilovich H, et al. Erythropoietin promotes endothelial progenitor cell proliferative and adhesive properties in a PI 3-kinasedependent manner. *Cardiovasc Res.*2005; 68: 299–306.
- 34.Maiese K, Li F, Chong ZZ. New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA.*2005;293:90–5.
- 35.Bullard AJ, Govewalla P, Yellon DM. Erythropoietin protects the myocardium against reperfusion injury in vitro and in vivo. *Basic Res Cardiol.*2005;100:397–403.
- 36.Miki T, Miura T, Yano T, Takahashi A, Sakamoto J, Tanno M, et al. Alteration in erythropoietin-induced cardioprotective signaling by postinfarct ventricular remodeling. *J Pharmacol ExpTher.*2006;317: 68–75.
- 37.Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Walton GB, et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest.*2003; 112:999–1007.
- 38.Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin fosters both intrinsic and extrinsic neuronal protection through modulation of microglia, Akt1, Bad, and caspase-mediated pathways. *Br J Pharmacol.*2003;138: 1107–18.
- 39.Chong ZZ, Li F, Maiese K. Erythropoietin requires NF-kappaB and its nuclear translocation to prevent early and late apoptotic neuronal injury during beta-amyloid toxicity. *Curr Neurovasc Res.*2005;2: 387–99.
- 40.Coleman T, Brines M. Science Review: Recombinat Human Erythropoietin in critical illness: a rol beyond anemia? *Critical Care.*2004;8(5):337-41.
- 41.Masuda S, Nagao M, Takahata K, Konishi Y, Gallyas F, Tabira T, Sasaki R. Functional erythropoietin receptor of the cells with neural characteristics. Comparison with receptor properties of erythroid cells. *J Biol Chem.*1993;268:11208-16.
- 42.Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.*2006;98 (10):708-14.
- 43.Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med.*2002; 8: 494-505.
- 44.Eschbach JW, Nelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med.*1989;321:158-63.
- 45.Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Current concepts: erythropoietin therapy. *N Engl J Med.* 1997; 336: 933-8.
- 46.Allegro A, Galasso A, Siracusano L, Aloisi C, Corica F, Lagana A, et al. Administration of recombinant erythropoietin determines increase of peripheral resistances in patients with hypovolemic shock. *Nephron.* 1996; 74: 431-2.
- 47.Buemi M, Denuzzo G, Allegra A, Aloisi C, Squadrito F, Squadrito G, et al. Recombinant human erythropoietin inhibits the cutaneous vasodilatation induced by acetyl-choline. *Int J Microcirc.*1995;15:283-6.
- 48.Buemi M, Allegra A, Aloisi C, Frisina N. Influence of therapy with recombinant erythropoietin on serum levels of neopterin in hemodialyzed subjects. *Am J Nephrol.*1991;11:281-3.
- 49.Kokot F, Wiecek A, Grzesczak W, Klepacka J, Klin M, Lao M. Influence of erythropoietin treatment on endocrine abnormalities in hemodialyzed patients. *Contrib Nephrol.*1989; 76: 257-70.
- 50.Moon C, Krawczyk M, Ahn D, Ahmet I, Paik D, Lakatta EG, Talan MI. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *PNAS.*2003;100(20):11612–7.
- 51.Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci US A.*2003;100:4802–6.
- 52.Cai Z, Manalo DJ, Wei G, Rodriguez ER, Fox-Talbot K, Lu H, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation.*2003;108:79–85
- 53.Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through and Akt-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.*2003;308: 990–4.
- 54.Riksen N, Hausenloy D, Yelon D. Erythropoietin: ready for prime-time cardioprotection. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2008;29(5):258-67.
- 55.Burger D. Erythropoietin protects cardiomyocytes from apoptosis via up-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Cardiovasc Res.*2006;72:51-9.
- 56.Kristensen J, Maeng M, Rehling M, Berg JS, Mortensen UM, Nielsen SS, Nielsen TT. Lack of acute cardioprotective

- effect from preischemic Erythropoietin administration in porcine coronary occlusion model. *Clin Physiol Funct Imaging*.2005;25:305-10.
- 57.Olea F, Vera G, De Lorenzi A, Cuniberti L, Yannarelli G, Cabeza P, et al. High-dose Erythropoietin has no long-term protective effects in sheep with reperfused myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*.2006; 47:736-41.
- 58.Chan C, Chen YS, Lee HH, Huang HS, Lai YL, Chen CF, Ma MCI. Erythropoietin protects post-ischemic hearts by preventing extracellular matrix degradation: role of Jak-2-ERK pathway. *Life Sci*. 2007; 81 (9):717-23.
- 59.Parsa C, Vesey DA, Cheung C, Pat B. Cardioprotective effects of Erythropoietin in the reperfused ischemic heart: a potential role for cardiac fibroblasts. *J Biol Chem*.2004; 279:20655-62.
- 60.Rafiee P, Shi Y, Su J, Pritchard KA, Tweddell JS, Baker JE. Erythropoietin protects the infant heart against ischemia-reperfusion injury by triggering multiple signaling pathways. *Basic Res Cardio*.2005;100 (3):187-97.
- 61.Ruschitzka FT, Wenger RH, Stallmach T. Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice overexpressing erythropoietin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:11609-13.
- 62.Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C, et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood*.2003; 102(4):1340-6.
- 63.Urao N, Okigaki M, Yamada H, Aadachi Y, Matsuno K, Matsui A, et al. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res*.2006;98:1405-13.