



# Eritropoyetina. Pasado y algunas preguntas futuras

**J. M. Mateos**

Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Desde 1835, gracias a las aportaciones de Bright, se conoce la estrecha relación que existía entre la presencia de anemia y el estado urémico.

Desde 1893, Miescher, que había tenido oportunidad de observar algunos de los fenómenos que sucedían en los pacientes con mal de altura, tras realizar algunos experimentos mediante parabiosis en los que uno de los animales era colocado en una situación de baja concentración de oxígeno, como en el otro animal se producía de forma brusca eritrocitosis, de lo que indujo que en la situación de hipoxia brusca se debería generar una sustancia química que indujera eritrocitosis, cuyo desencadenante debería ser la hipoxia.

En 1906, Carnot y Deflander sugieren por vez primera de manera formal la existencia de una sustancia o factor humoral que estimula la eritropoyesis.

Erslev demostró que la administración de suero de conejos anemizados de forma aguda, producían eritrocitosis en los animales testigo.

Jacobson comprobó que la estimulación de la eritropoyesis por este método quedaba abolida en los animales nefrectomizados. En ciertos animales, como los perros, el único órgano que producía esta sustancia, ya denominada eritropoyetina era el riñón. Los animales disminuían progresivamente su hematocrito hasta la muerte, aunque se mantuvieran con diálisis y situación de anemia extrema.

A diferencia de los perros, en los seres humanos sometidos a nefrectomía bilateral el hematocrito descendía de forma progresiva pero hasta niveles en los que, ciertamente sintomáticos de anemia, no continuaba descendiendo. Se podía demostrar que continuaba la eritropoyesis, aún a niveles disminuidos, siempre que estuviera presente el hígado. Puesto que en la vida fetal estaba bien comprobada que los elementos formes de la sangre se originaban en hígado, principalmente, no sorprendía que restos embrionarios, ya en la vida adulta, recobraran la antigua propiedad mielopoyética.

Hacia 1977, Miyake obtiene unos pocos miligramos de una hormona, que procedían de unos 2.000

litros de orina de pacientes con aplasia medular y los riñones conservados.

Jacobs obtiene la secuencia de aminoácidos del material purificado obtenido por clonación del gen de la eritropoyetina.

La forma madura tiene 166 aminoácidos, a partir de un precursor de 193. Se trata de una glicoproteína de un peso molecular de 34.000 daltons ramificada con ácido sialico. La extremidad anímica es alanina y la carboxílica terminal es arginina. En la orina se pierde rápidamente esta arginina que no parece que se pierda en la forma sanguínea circulante. Presenta dos puentes disulfuro. La forma madura tiene un peso molecular de 18.398 daltons, se codifica en el cromosoma 7 (7p.q22) y el gen presenta 5 exones.

Los puentes disulfuro, como era de esperar son esenciales para mantener su función.

No se ha comprobado diferencia entre la estructura de la forma urinaria y la recombinante, salvo ligeras variaciones en las ramas de ácido sialico. Aún no se ha cristalizado y los modelos de conformación espacial son hipotéticos.

Tras estos estudios es posible la obtención de EPO recombinante para su uso clínico y en contraste con otras hormonas se comprueba la *inexistencia de formas precursoras* y se establece que la EPO es sintetizada *directamente por células maduras*.

Células renales y hepáticas han sido identificadas de forma inequívoca como las productoras de la hormona. En condiciones poco frecuentes, células de otros lugares normales o patológicas, pueden asumir el mismo papel.

Conviene recordar algunos puntos característicos de la anemia de la insuficiencia renal. Habitualmente:

- La anemia de la insuficiencia renal crónica es *normocítica* y *normocrómica*.
- Ocasionalmente pueden verse hematíes espiculados y deformes, en las extensiones de sangre periférica.
- La médula ósea muestra hipoplasia eritroide, sin interferencia en la leucopoyesis y sin aparente megacariopoyesis.
- La anemia está presente en la mayor parte de los pacientes con IRC.
- La disminución del hematocrito de forma espontánea se sitúa hasta en el 20%, aunque, en ausencia

de pérdidas sanguíneas evidentes, puede descender a 15-16/ y precisarse transfusiones por manifestar los pacientes síntomas y signos evidentes de anemia severa.

– Tanto la hemodiálisis como la DPCA adecuadas mejoran la anemia.

– Las unidades formadoras de colonias eritroides son inhibidas por el procedente de pacientes urémicos. El efecto parece específico para las colonias eritroides, pero no para los granulocitos.

Desde que se introdujo el uso de la rEPO en el tratamiento sistemático de la anemia crónica de los pacientes con IRC se han podido comprobar una serie de beneficios importantes para:

a) *Los pacientes y sus allegados:*

1. Eliminación o disminución importante de los requerimientos transfusionales en los pacientes.

Como consecuencia de ello se reduce significativamente:

- a) *Transmisión de enfermedades infecciosas*, con la alta morbi-mortalidad que conllevan.
- b) Disminución del riesgo de sensibilidad alogénica, facilitando el acceso al trasplante de órganos.
- c) Reducción de la sobrecarga de hierro y sus complicaciones.
- d) Por término medio, los pacientes mantienen *10 unidades* más elevadas sus cifras de hematocrito, y 4/5 gramos la de Hb que las que mostraban hace 10 o más años.
- e) Como consecuencia de lo anterior:
  - Mejora significativa de la calidad de vida general, lo que conlleva:
    - I. Mejora general de las funciones cognitivas.
    - II. Aumento de la tolerancia al ejercicio.
    - III. Reducción de la isquemia miocárdica en reposo o inducida por el ejercicio.
    - IV. Disminución de la masa ventricular izquierda.
    - V. Mejoría de la libido y la potencia sexual.
    - VI. Disminución de la tendencia al sangrado.
    - VII. Mejoría de la nutrición global de los pacientes.
    - VIII. Alargamiento de la expectativa de vida de forma significativa.

b) *Para los sanitarios:*

- a) Aprendizaje, por dedicación durante los pasados años de un número importante de horas, de los numerosos elementos (además de, por supuesto, la rEPO) que

intervienen en la regulación y control del sistema encargado de transporte de oxígeno y carbónico, fundamental encargo de los eritrocitos en el organismo.

- b) Con este hilo conductor, de forma marginal, se ha hecho un buen esfuerzo, recompensado profesionalmente con el mejor conocimiento de otros muchos elementos que anteriormente estaban en parte marginados por la urgencia de disponer de la cantidad de sangre precisa para los pacientes, de un modo preferente.

2. *Para la sociedad:*

- a) Que al tener que disponer de cantidades económicas considerables en la adquisición de este y otros productos de coste elevado, obliga a las sociedades avanzadas (*que son las únicas que pueden disponer de un fondo de ahorro para el uso de un número relativamente escaso de su población*), a detraer una cantidad no pequeña de sus recursos que *quizá recuperen nuestros hijos*.

3. *Para la ciencia:*

- a) Que la investigación básica vuelve a demostrar que, además de sus permanentes razones estéticas, sustenta sus peticiones en sus resultados, que acaba siempre devolviendo con sus intereses, de forma más o menos puntual.

4. *Para la industria:*

- a) Que gracias a sus cuantiosas inversiones (generalmente bien retribuidas), es capaz de poner a disposición de los grupos anteriores una brillante y eficaz organización que hace posible en buena medida el adecuado servicio en funcionamiento, que ayuda a llegar a buen puerto a los anteriores remeros.

La eritropoyetina, desde el punto de vista biológico es una *hormona que se fija a receptores localizados en la superficie celular, que como segundo mensajero utiliza una cinasa*.

Fundamentalmente actúa, según el modelo actual en los progenitores tardíos, especialmente en las unidades eritroides formadoras de colonias (CFU-E). Sus efectos sobre la inhibición de la apoptosis está en discusión. Lo mismo sucede sobre la duda de si su actuación es sobre la diferenciación o la proliferación de las CFU-E.

Los receptores de la EPO se localizan en las células eritroblásticas y megacariocitarias. Los receptores poseen numerosas analogías con los receptores de otros factores de crecimiento (IL-2 a IL-7, G-CSF, GM-CSF, la prolactina y la hormona de crecimiento).

La acción intracelular de la EPO actualmente es desconocida.

En el momento actual se admite que la señal para su producción es la hipoxia de las células encargadas de su generación.

El uso clínico de la rEPO ha demostrado su eficacia sin género de duda, salvo en aquellos procesos que suponen:

- Infección/inflamación.
- Pérdida crónica de sangre.
- Osteitis fibrosa quística.
- Toxicidad por aluminio.
- Hemoglobinopatías.
- Déficit de folato o cianocobalamina.
- Invasión medular por tesarismosis o infiltración de células anómalas por su cantidad o su estirpe.
- En la malnutrición o la hemolisis.

Si durante algún tiempo se pensó que la edad avanzada era un factor importante de falta de respuesta, en la actualidad, los pacientes considerados viejos, sin trastornos como la diabetes, se considera que responden de modo adecuado, siempre que la dosis de diálisis sea adecuada.

El uso concomitante de medicamentos como los IECAS, cuyo efecto frente a la eritrocitosis de algunos post-trasplantes ha quedado manifiesto, también es válido para algunos pacientes en diálisis crónica, anemia tratada con rEPO e hipertensión tratada con IECAS.

### ¿QUE OBSERVACIONES BIEN ESTABLECIDAS PRECISAN DE UNA CONTESTACION MAS INMEDIATA?

1. Aunque sólo en algunos modelos experimentales ha sido posible comprobar la presencia de un daño glomerular acelerado, la ventaja que supone obtener para el paciente un hematocrito que mejore su calidad de vida parece que compensa razonablemente una posible aceleración de la insuficiencia renal, que además, en la práctica clínica no se ha demostrado de una forma inequívoca.
2. Ligeros aumentos de creatinina, K<sup>+</sup> y fósforo se pueden explicar por una mejor alimentación o tal vez una menor eficacia de la diálisis.
3. Un hecho interesante que precisa explicación es la comprobación inequívoca, en muchos pacientes, del aumento de la hipertensión, que suele ocurrir en los 3 ó 4 primeros meses de su administración, o lo que es lo mismo, en la fase de corrección de la anemia sintomática, pero que *no aparece en los sujetos normales que reciben dosis semejantes de EPO en cantidad y duración en el tiempo.*
4. La hipertensión no se correlaciona de forma evidente con la dosis de EPO o el incremento del hematocrito. Para un mismo paciente, conseguir

el mismo hematocrito deseado, produce efectos diferentes según se obtenga mediante EPO o a través de la transfusión sanguínea. Repetidos análisis han mostrado efectos diferentes, al menos en dos parámetros: la transfusión aumenta las resistencias periféricas que se encuentran claramente disminuidas por la hipoxia y la eritropoyetina produce un aumento de la endotelina. El resultado es el mismo, pero los mecanismos a través de los que se ha conseguido son diferentes.

5. Que la hemolisis contribuía, en ocasiones de forma importante al desarrollo de la anemia en la IRC, era conocido de antiguo. Habitualmente se daba por sentado que serían los hematíes «viejos» los que se destruían en primer lugar. Pero recientemente dos hechos de observación plantean una pregunta para responder:

- a) Las personas que se han encontrado en situación de microgravedad como sucede con los astronautas, por ejemplo, o aquellas que descienden de forma rápida de alturas elevadas hasta el nivel del mar, y que habían desarrollado una eritrocitosis manifiesta, sufren una evidente hemólisis pero *a expensas de los hematíes más jóvenes.* Este fenómeno, conocido como *neocitolisis*, no tiene por ahora una explicación convincente. Ello podría explicarnos la desproporcionada disminución del hematocrito con la supresión brusca de la administración de la eritropoyetina, haciendo aconsejable, tanto los aumentos como las disminuciones progresivas.
- b) Los fenómenos de sangrado que constituyen un hecho bien establecido de la uremia, y a cuya corrección contribuye de una forma llamativa la administración de rEPO, que en los primeros momentos se pensó en su posible relación con un hecho inesperado, como fue la aparición de trombocitosis con las primeras dosis y durante las primeras semanas de tratamiento, no debería dejarse de relacionar con otro fenómeno patológico observado, como la aparición de forma aguda en los viajes a baja presión que se produce en los vuelos de larga distancia, que tan llamativos son en la forma de tromboembolismos y que se tratan de disminuir con dilución acuosa.
- e) Es fácilmente observable la caída desproporcionada del hematocrito cuando se disminuye de forma rápida o total la administración de eritropoyetina. Este fenómeno es posible prevenirlo con dosis realmente bajas de rEPO, y más aún, si la administración no es en forma de bolo intravenoso. La eficacia de la forma subcutánea es aquí mucho más llamativa que cuanto se está bajo tratamiento «normal».