

El impacto clínico de los efectos fisiológicos de la eritropoyetina y de los agentes estimulantes de la eritropoyetina en la incidencia de malignidad, trombosis e hipertensión: más allá de la anemia

L.M. Ortega, G. Contreras

Servicio de Nefrología e Hipertensión. Universidad de Miami. Miller School of Medicine. Florida, Estados Unidos

Nefrología 2009;29(4):288-294.

RESUMEN

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteica, esencial para la progenie eritrocítica como factor de crecimiento y de viabilidad. La señalización bioquímica de la EPO implica un proceso de fosforilación de la tirosina en el receptor homodimérico de la EPO, con la subsiguiente activación intracelular de proteínas quinasas y factores de transcripción. El tratamiento con los agentes estimulantes de la eritropoyetina (ASE) o eritropoyetina humana recombinante (EPOHuR) (se consideraba efectivo y falto de efectos deletéreos, mejorando así el manejo de las anemias asociadas a la enfermedad renal crónica, permitiendo la disminución del requerimiento de transfusiones sanguíneas. Sin embargo, recientes estudios aleatorizados han mostrado un incremento de la mortalidad, lo que ha hecho que se replantee su uso. Esta revisión quiere mostrar lo que se sabe acerca de la fisiología de este factor plasmático, que representa más que un factor de producción de eritrocitos, y de su efecto pleitrópico con su uso clínico en la incidencia de malignidades, trombosis, hipertensión arterial (HTA) y retinopatía diabética.

Palabras clave: Eritropoyetina humana recombinante (*recombinant human erythropoietin*: EPOHuR). Agentes estimulantes de la eritropoyetina (ASE). Receptor de la eritropoyetina. Glucoproteína. Malignidad. Trombosis. Hipertensión.

INTRODUCCIÓN

La EPO se aisló por primera vez por Carnot y Deflandre en experimentos realizados en 1905 y 1906¹. No fue hasta 1948 cuando se utilizó por primera vez el término «eritropoyesis»

Correspondencia: Luis M. Ortega
Servicio de Nefrología e Hipertensión.
Universidad de Miami. Miller School of Medicine. Florida.
Estados Unidos.
lortega2@med.miami.edu

ABSTRACT

The glycoprotein hormone erythropoietin is an essential viability and growth factor for the erythrocytic progenitors. EPO signaling involves tyrosine phosphorylation of the homodimeric EPO receptor and subsequent activation on intracellular proteins, kinases and transcription factors. Treatment with recombinant human EPO (rHu EPO) is efficient and safe in improving the management of the anemia associated with chronic kidney disease, and allowing avoidance of transfusions with blood products. However, the unanticipated increase in mortality found in recent randomized studies is prompting a reassessment of this view. The present review will show what is known about the physiology of this plasma factor that, it is now clear, is more than just an erythrocyte production factor, and its pleiotropic effects influencing the incidence of malignancy, thrombosis, hypertension and retinopathy.

Key words: *Erythropoietin. Human recombinant erythropoietin. Erythropoietic stimulating agent. Glycoprotein. Malignancy. Thrombosis. Hypertension.*

para describir la presencia de «factores plasmáticos», no identificados hasta entonces, que se generaban en condiciones de anoxia para estimular la producción de eritropoyetina². Durante los siguientes 40 años, la EPO fue definitivamente aislada y purificada³ permitiendo el desarrollo de test con sensibilidad suficiente para entender su fisiología⁴. La clonación de la eritropoyetina humana (EPOHuR) no sólo permitió su utilización con éxito para el tratamiento de las anemias por enfermedad renal crónica (ERC), sino que se

convirtió en la mejor herramienta para mejorar nuestro entendimiento de esta glucoproteína⁵. Antes de disponer de la EPOHuR hace 15 años, el 25% de los pacientes en terapias renales sustitutivas necesitaba transfusiones de productos derivados de la sangre. El tratamiento con la EPOHuR ha permitido una mejora de la calidad de vida de los pacientes con anemia, y el fármaco es uno de los productos de mayor venta en el mundo. Mientras que la EPO y la darbopoyetina alfa (modificada para tener una vida media más prolongada) estimulan la producción eritrocítica satisfactoriamente, en la mayoría de los casos se ha notado una creciente preocupación por su uso. Preocupación que emergió tras la publicación de dos estudios aleatorizados realizados en pacientes con ERC en estadios 3 y 4^{6,7}. Estudios que mostraron falta de beneficio y complicaciones significativas cuando la EPOHuR se utilizó para alcanzar una hemoglobina diana de 13-15 g/dl comparado con los pacientes que alcanzaron una hemoglobina diana entre 10,5 y 11,0 g/dl. Las advertencias publicadas por la FDA (Food and Drug Administration) sugieren que hay muchas preguntas sin respuesta sobre el uso terapéutico de la EPO⁸. Para poder entender el uso de la EPO como tratamiento para las anemias mirando más allá de hemoglobinas diana, sería conveniente entender la fisiología de ésta y de su receptor (EPOR) y cómo intervienen como factores de crecimiento y citoquinas. Esta visión podría ayudar a los clínicos a entender el porqué de la asociación de las hemoglobinas normales diana y los resultados adversos asociados a ellas. Esta revisión intentará mostrar la asociación de la fisiología de la EPO con su aparente potencial oncogénico, tendencia a desarrollar trombosis, incidencia de hipertensión y mecanismos y otros efectos pleiotrópicos relacionados con la retinopatía diabética. Siempre teniendo en cuenta que las condiciones de algunos pacientes, concretamente los oncológicos, son diferentes y no siempre extrapolables a los pacientes renales, sobre todo en lo que se refiere a las dosis y los períodos de administración de las EPO.

ESTRUCTURA Y FISIOLÓGIA DE LA ERITROPOYETINA HUMANA

La EPO es una citoquina de carácter pleiotrópico y proangiogénico y que, además, ejerce efectos protectores en diversos órganos de origen no hematopoyético. También es una hormona de carácter glicoproteico que actúa como regulador primario de la eritropoyesis. Como se ha mencionado anteriormente, es un miembro de la familia de las citoquinas de clase I que conforman una estructura de carácter globular y compacto de cuatro cadenas de hélices alfa⁹. La masa molecular es de 30,4 kilodaltons¹⁰, el núcleo peptídico es de 165 aminoácidos y se basta para ejercer de receptor de enlace y de estimulación de la eritropoyesis *in vitro*, la porción de carbohidratos (40% de la molécula total) es necesaria para la estabilidad de la hormona *in vivo*¹¹. La EPO se produce en los hepatocitos en el período fetal. Después del nacimiento, la EPO circulante se origina en las células peritubulares cor-

tales de carácter fibroblástico¹². El estímulo principal para la producción de la EPO es la hipoxia tisular. La EPO está presente en el suero de pacientes con ERC, pero sus niveles no se correlacionan bien con los niveles de hemoglobina sérica. En cambio, en los pacientes con una función renal preservada se observan niveles de EPO que aumentan de un modo exponencial al decremento de la concentración de hemoglobina sérica. Los valores pueden incrementar hasta 10.000 U/l comparado con valores normales de 15U/l¹³. La EPO, como otras glicoproteínas plasmáticas, circula como isoformas que difieren en la glicosilación, masa molecular, actividad biológica, e inmunoreactividad. Hay variaciones diurnas en la concentración de la EPO circulante con incrementos de los valores nocturnos sobre los diurnos de hasta un 40%¹⁴. Un factor transcripcional denominado factor inductor de la hipoxia (HIF) regula los niveles de la EPO a través de sensores de oxígeno. La EPO se regula por la distribución de oxígeno más que por los niveles de hemoglobina, y es el oxígeno sérico el parámetro esencial (pero de difícil medición o determinación) en el manejo de las anemias lo que hace que sea inadecuada la selección de las hemoglobinas diana como parámetro terapéutico. Todavía está por dilucidar el mecanismo de degradación de la EPO circulante. Hay evidencia de eliminación de la EPO en la circulación mediante endocitosis por eritrocitos y otras células que poseen receptores de la EPO¹⁵. Del mismo modo, se han desarrollado nuevas formulaciones de EPOHuR, como CERA (receptor de continua activación para la eritropoyesis), que contiene metoxipoli-etileno-glicol para prevenir la internalización del fármaco y así prolongar su vida media biológica.

La EPO se une a dos receptores idénticos (EPOR) que existen como homodímeros¹⁶. Dos moléculas janus kinasas 2 (JAK2) tirosín-kinasa, que están en contacto con la región citoplasmática del receptor de la EPO, se activan¹⁷ causando la canalización de diversas señales de transducción. El efecto de la EPO se detiene mediante la acción de (HCP) la fosfatasa hematopoyética celular que cataliza a JAK2¹⁸ (figura 1). Originalmente, los investigadores mantuvieron la noción de que la EPO tenía su acción exclusivamente en el sistema hematopoyético. Estudios recientes han demostrado que es una hormona de características pleiotrópicas. Los primeros experimentos que demostraron una acción de la EPO fuera del sistema hematopoyético los realizó Anagnostou et al., que demostraron un efecto de la EPO de carácter mitogénico y quimiotáctico en las células endoteliales, así como la presencia de lugares de enlace o receptores (EPOR)¹⁹. Del mismo modo, se ha descrito un efecto antiapoptótico con características de protección tisular en tejidos neuronales²⁰. Estas observaciones se han confirmado en otros tejidos orgánicos por investigadores, que han propuesto que este efecto protector se realiza no mediante la interacción del clásico homodímero del EpOR mediante el que la EPO estimula la eritropoyesis, sino mediante un heteroreceptor compuesto por un EpOR que interactúa con un no-EPO receptor produciendo un proceso de dimerización o trimerización²¹. Se ha aislado RNA mensa-

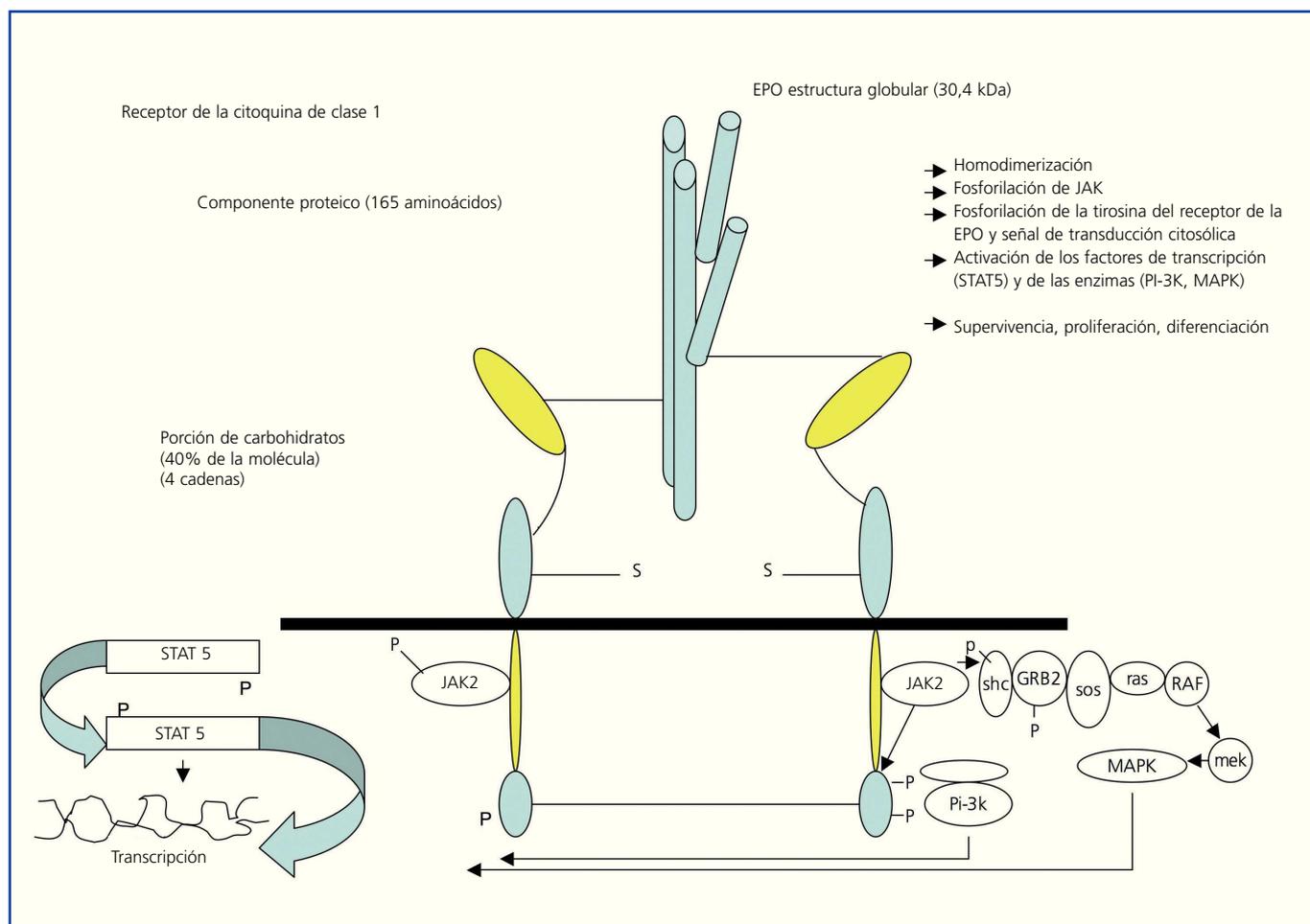


Figura 1. Esquema simplificado de la señalización de EPO, en la que interviene la fosforilación de JAK2, fosforilación del receptor de la EPO. Homodimerización de STAT5 (transductor de señal y activador de la transcripción), activación de PI-3K (quinasa 3 del fosfatidil inositol), fosforilación de la proteína SHC de adaptación (Src-homólogo y colágeno) formando complejo con GRB (proteína del receptor del factor de crecimiento), SOS, Y Ras proteína G y la activación secuencial de la serina quinasa RAF, MEK (syn. MAPKK) y MAPK (quinasa proteica con actividad mitogénica). La señal en cascada provoca supervivencia, proliferación y diferenciación de la progenie eritrocítica. El complejo EPO/EPO receptor se internaliza y degrada. Además, la acción de la EPO finaliza mediante la acción de HCP (fosfatasa hematopoyética celular), la cual cataliza la defosforilación de JAK2.

jero correspondiente a receptores de la EPO en el endotelio, epicardio, pericardio, mesangio, células epiteliales, islotes pancreáticos, placenta y ciertas áreas definidas del cerebro. Basándose en estos hallazgos, se ha propuesto que la EPO tiene funciones angiogénicas y neurotrópicas²². Sin embargo, todavía está por aclarar de una manera diáfana el papel fisiológico del combinado EPO/receptor EPO en tejidos no eritrocíticos.

MALIGNIDAD Y ANEMIA EN EL TRATAMIENTO CON LA EPO HUMANA RECOMBINANTE (EPOHuR)

La anemia es un factor de carácter pronóstico independiente en la supervivencia de pacientes con cáncer²³. El estudio europeo de la anemia en el cáncer mostró que el 72% de los pacientes con procesos oncológicos de carácter hematológico y

el 66% de los pacientes con tumores sólidos presentaban cuadros anémicos, aunque la prevalencia varía con respecto al tipo de proceso tumoral. La patofisiología es multifactorial. Hay evidencia de que la anemia provoca una falta de respuesta terapéutica a la radioterapia, quimioterapia e incluso a la cirugía²⁴. Diversos estudios clínicos han sugerido una mejora de la supervivencia en pacientes cancerosos que recibieron EPOHuR a causa de su anemia. Por el contrario, otros estudios mencionan efectos adversos del uso de la EPOHuR en cánceres diversos. Un análisis de seguridad realizado en un estudio aleatorizado del uso de la EPO alfa en pacientes con cáncer de pulmón de células grandes resultó en la terminación del estudio²⁵. El análisis sugirió una supervivencia menor en los pacientes tratados con EPOHuR. Han habido resultados similares en estudios de cáncer de cabeza y cuello, así como de mama^{26,27}. Datos de supervivencia previa han demostrado un incremento de fallecimientos prematuros de los

pacientes con procesos cancerosos, sugiriendo que la EPO-HuR, al ser utilizada en las dosis prescritas, provoca un aumento del crecimiento tumoral. Por otro lado, algunos han especulado que la EPOHuR, mediante el aumento de la hemoglobina sérica, disminuye los factores de crecimiento tumoral mediante la reducción de HIF (factor inducible por hipoxia, proteína compuesta por dos subunidades (a y b) que se unen y transforman en HIF-1 en situaciones de bajo oxígeno tisular, regulando la expresión de hasta doce genes que actúan en el transporte de oxígeno, aumento de la capilarización, metabolismo anaeróbico y proliferación celular), descrito por Semenza y Wang en 1992 a través de un aumento en el transporte de oxígeno²⁸. Es interesante subrayar que, antes de la introducción de la EPOHuR, la incidencia de cáncer en los pacientes de terapia renal sustitutiva era menor de la esperada²⁹. Un análisis de 28.049 pacientes con ERC en terapias renales sustitutivas durante la era anterior al uso de la EPOHuR reveló un ratio de incidencia estándar de 0,9. Un análisis posterior realizado por USRDS (sistema renal de datos de EE. UU.) hasta el año 1994 mostró un ratio de incidencia estándar de un 1,2, con el mayor incremento en los pacientes menores de 35 años³⁰. Un entendimiento mejor acerca de esta incidencia puede provenir de un conocimiento de la estructura química del receptor de la EPOHuR. La EPO tiene un receptor N terminal extracelular asociado con la capacidad de unión, mientras que el receptor C terminal intracelular está asociado a señales de transducción. La EPO se une a dos receptores idénticos que existen en forma de homodímeros, como se ha mencionado anteriormente. La activación del receptor de la EPO ocurre a través de la fosforilación de la tirosina de un complejo de proteínas, entre las que se incluye el mismo receptor; esta fosforilación que se realiza mediante la interacción de la enzima tirosín-quinasa. La reacción química mencionada origina una respuesta celular de carácter pleiotrópico³¹. La actividad de la enzima tirosín-quinasa es importante en los receptores del factor de crecimiento, así como de los oncogenes y, debido a su habilidad como potencial estimulador mitogénico, se ha dilucidado que estas moléculas tienen un potencial oncogénico latente³². Diversos investigadores han documentado la presencia y la expresión de receptores de la EPO en numerosas líneas celulares de carácter tumoral (células de cánceres hepáticos, entre otros). Células de cánceres de próstata y riñón también expresan receptores de la EPO, y ésta parece servir de factor de crecimiento de estas células³³. Las células de cáncer de ovario, expuestas a la EPO-HuR, demuestran un aumento de la transducción de la señal de la EPO y de resistencia a la quimioterapia mediante una reducción de las proteínas Bcl-2 y Bcl10 relacionadas con la apoptosis celular³⁴.

La EPOHuR puede influenciar en el crecimiento tumoral de otras maneras. La EPO puede promover la angiogénesis tumoral mediante su acción en la proliferación de células endoteliales. La presencia de receptores de la EPO, a nivel tisular, en el carcinoma indiferenciado de pulmón de células grandes puede reducir la supervivencia del paciente, sugiriendo

do un papel potencial de carácter paracrino de la EPO endógena en la agresividad del crecimiento tumoral³⁵. Otra posible conexión entre la EPO y el cáncer es la de las enfermedades quísticas renales. Los pacientes con la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) tienen una alta incidencia de tumores renales, y los riñones de estos pacientes muestran una morfología similar a la poliquistosis renal y, además, niveles elevados de hemoglobina y EPO séricas³⁶. La evidencia demostrada al respecto por diversos estudios, en los que se utilizó la EPO en pacientes cancerosos, es preocupante y, debido a esos estudios mencionados anteriormente y a datos extraídos de otros estudios clínicos, la ODAC (*FDA'S Oncology Drug Advisory Committee*), reunida en dos ocasiones (mayo de 2004 y 2007), emitió recomendaciones en el uso de ASE en los pacientes con procesos tumorales. Si asumimos que las dosis terapéuticas de EPO y darbopoyetina (y la de otros agentes en desarrollo) pueden estimular el crecimiento de ciertos procesos tumorales, ¿de qué manera se pueden sintetizar nuevas moléculas de EPO que realicen su acción hematopoyética sin presentar estos efectos deletéreos en los tejidos tumorales? Se podrían utilizar los heteroreceptores, que actúan como complejos funcionales del receptor de la EPO en células tumorales, y así la estructura dominio de la EPO que se une a otros receptores sería diferente de los otros dos receptores dominios. De este modo, se podría diseñar una molécula de EPO de carácter «mutante»³⁷.

TROMBOSIS CON LOS ASE

En la era previa al uso de la EPOHuR, era extraña la incidencia de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar^{38,39} en los pacientes con ERC. Los nefrólogos se percataron de aumentos alarmantes en la frecuencia de eventos de carácter trombotico⁴⁰. Otros datos mostraron un riesgo elevado de embolismo pulmonar en poblaciones de pacientes en terapia renal sustitutiva, con un ratio de incidencia ajustada por edad de 2,11, tras excluir pacientes en diálisis con factores de riesgo a esos eventos⁴¹. Recientes estudios de carácter retrospectivo mostraron que el uso de la EPOHuR resultó en un mayor número de eventos de carácter trombotico (*hazard ratio* 1,4, IC 95% 1,06-1,96) en pacientes críticos y de cáncer de mama⁴². Sabemos que la EPOHuR aumenta la agregabilidad plaquetaria⁴³ y que, además, disminuye los niveles de proteínas C y S. Esta agregabilidad se puede revertir con el uso de aspirina. Sin embargo, las trombosis de accesos vasculares de hemodiálisis no se previenen con ésta, y está claro que los mecanismos fisiopatológicos de estas trombosis son complejos. La viscosidad sanguínea aumenta directamente con los niveles de hemoglobina, y se pensó que este aumento estaba relacionado con el incremento de la incidencia de trombosis en los casos de policitemia. Con la corrección de la anemia mediante el uso de la EPOHuR, uno esperaría un incremento de los casos de trombosis de accesos vasculares. Sin embargo, los casos de trombosis de estos accesos parecen no tener relación con los niveles de hemoglobina⁴⁴. Se

debe más a un proceso de hiperplasia de la íntima del vaso sanguíneo originada por una proliferación de las células del tejido muscular liso, el cual no responde a la acción de la aspirina, pero que se estabiliza con el uso de los agentes inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina⁴⁵. Recientemente, se ha demostrado que el angiotensinógeno II estimula un factor de crecimiento similar a la insulina a través de la inducción de receptores de tirosín-quinasa en el tejido muscular liso de carácter vascular, lo que provoca un aumento de la hiperplasia vascular en la íntima⁴⁶. Parece entonces que tanto la EPO como el angiotensinógeno II son factores de crecimiento similar a otras citoquinas que activan los receptores de tirosín-quinasa, y que no es tan inusual la presencia de efectos nocivos como la HTA y la enfermedad vascular. Desde el punto de vista clínico, una posible explicación de la incidencia de trombosis en esta población sería la trombocitosis debida a la presencia de deficiencia de hierro por el uso del ASE⁴⁷. En un estudio de pacientes cancerosos en quimioterapia que recibían ASE, el tratamiento con hierro endovenoso redujo el aumento de plaquetas por encima de las 350.000. De hecho, los pacientes que presentaban conteos plaquetarios por encima de los 350.000 estaban asociados a una incidencia más alta de eventos tromboembólicos. El uso de hierro endovenoso redujo el riesgo de eventos tromboembólicos en un 40%⁴⁸. Un punto de reflexión acerca de esta hipótesis referente al posible efecto protector de hierro endovenoso es que, en ciertos estudios publicados que hacían referencia a la población en hemodiálisis con problemas cardiovasculares, el uso del hierro no tenía carácter protector e incluso demostró generar efectos deletéreos⁴⁹, aunque estos resultados se deben ver con cierto escepticismo, ya que los datos del tratamiento no se completaron hasta después de la finalización del mismo. Sin embargo, en un futuro van a necesitarse más estudios para confirmar estos hechos.

LA HIPERTENSIÓN COMO EFECTO SECUNDARIO DE LA ERITROPOYETINA O DE SUS AGENTES ESTIMULANTES (ASE)

Datos iniciales recogidos en la literatura, en los que se demostraba la eficacia de la EPOHuR, constataron como efecto secundario más frecuente la HTA⁵⁰. Resultados que no sorprenden sobre todo porque la HTA puede presentarse asociada a entidades como la policitemia⁵¹. No obstante, no está demostrada con veracidad absoluta la relación entre HTA y aumento del hematocrito⁵². La administración de EPOHuR aumenta la resistencia vascular periférica y disminuye el gasto cardíaco; todo ello debido a un aumento de endotelinas, angiotensina, inoperancia de la relajación del endotelio vascular, alteración de los niveles del calcio en el tejido muscular liso del endotelio vascular y de la liberación de serotonina por las plaquetas. Es sabido que el tratamiento con los agentes ASE causan un empeoramiento de la presión arterial (PA) en un 30% de los pacientes⁵³. En un meta-análisis reciente, realizado en una revisión de la literatura

basada en la normalización de la hemoglobina, se mostraba un aumento consistente de la PA en las hemoglobinas diana de valores altos en comparación con las de valores bajos⁵⁴. En el estudio CREATE⁶, el grupo de pacientes con hemoglobina diana normalizada presentaba una presión sistólica arterial por encima de los 160 mmHg en un 50% de los casos. Una posible explicación a los valores tan altos de PA en estos estudios puede ser la falta de control adecuado de la hipertensión en estos pacientes, lo que hace que no representen fehacientemente esta relación entre hipertensión y uso de ASE. Hampl et al.⁵⁵, en Alemania, utilizaron un régimen intensivo de terapia antihipertensiva con dosis máximas de beta bloqueadores, de los bloqueadores de la angiotensina II (ARA II) e IECA, logrando mediciones de PA normalizadas antes del inicio de las sesiones de terapia renal sustitutiva, lo que difiere de los estudios aleatorizados de los ASE recientes y de las prácticas habituales de las Unidades de hemodiálisis. De hecho, en los resultados de este grupo de investigadores se demostró que la normalización de los niveles de la hemoglobina sérica se acompañaba no sólo de una falta de incremento de PA, sino de un descenso en los valores de la misma. No obstante, el uso de estos regímenes antihipertensivos en nuestra población provoca un empeoramiento importante de hipotensión durante la diálisis. A nivel de investigación básica el efecto antihipertensivo de la EPO puede ser independiente del hematopoyético. Hay sitios específicos en la molécula de la EPO que determinan ese efecto hipertensivo, lo que ha permitido la creación de modelos genéticos animales que eliminan ese efecto preservando la acción hematopoyética⁵⁶.

RETINOPATÍA DIABÉTICA Y LOS ASE

La EPO es un factor de crecimiento como otras citoquinas que activan los receptores de las tirosinas-quinasa. Se ha establecido una relación directa entre incidencia de la retinopatía proliferativa en pacientes en terapia renal sustitutiva y el uso de la eritropoyetina recombinante⁵⁷. Parece ser que la eritropoyetina es en sí misma un factor de crecimiento angiogénico⁵⁸, y los niveles de EPO en el humor vítreo y acuoso predicen la retinopatía y el edema de mácula con mayor precisión que los factores de crecimiento endoteliales. En un reciente estudio donde se utilizó un modelo animal de retinopatía, el uso de la EPO protegía de la apoptosis neuronal inducida por hipoxia tisular y, al mismo tiempo, con el tiempo aumentaba la neovascularización⁵⁹. Por lo tanto, las diferentes etapas de la nefropatía diabética pueden determinar que la EPO muestre efectos beneficiosos o deletéreos⁶⁰.

CONCLUSIÓN

Está claro que la glucoproteína originalmente aislada como una hormona por sus efectos en la hematopoyesis es en realidad una citocina con características de factor de crecimiento

que ha evolucionado hasta adquirir diferentes propiedades celulares independientes de la eritropoyesis. Estos efectos de no hematopoyéticos pueden ser de carácter deletéreos. Sin embargo, es necesario un mejor entendimiento de la fisiología de esta molécula y de sus receptores, lo que conllevaría crear una molécula nueva que minimizaría estos efectos. Conocimiento que será esencial para los clínicos de ahora y del futuro. Es cierto, como se ha mencionado anteriormente, que con los estudios aleatorizados realizados con la EPO es necesaria la creación de una hipótesis que permita el uso de los ASE minimizando efectos secundarios. Puede que mediante una terapia antihipertensiva intensiva, un tratamiento agresivo con hierro endovenoso, optimización de la utilización de oxígeno mediante la corrección de la acidosis metabólica y el suplemento con sustancias relacionadas con el metabolismo energético, como la l-carnitina, vitaminas B6 y B12 y el ácido fólico, además de evitar dosis elevadas de ASE, se puedan evitar los efectos deletéreos relacionados con la HTA y la trombosis, y disminuir la tendencia al aumento del riesgo de mortalidad que los estudios CREATE, CHOIR y NHCT (*Normal Hematocrit Cardiac Trial*), entre otros, han mostrado.

BIBLIOGRAFÍA

- Carnot P, Deflandre C. Sur l'activite hemopoietique de serum au cours de la regeneration du sang. *CR Acad Sci* 1906;143:384-6.
- Bonsdorff E, Jalvisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiol Scand* 1948;XVI:152.
- Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977;252:5558-64.
- Fried W, Barone-Varelas J, Barone T, Anagnostou A. Effect of angiotensin infusion on extrarenal erythropoietin production. *J Lab Clin Med* 1982;99:520-25.
- Vinearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986;2:1175-8.
- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. CREATE Investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
- FDA Alert. Information for healthcare professionals: erythropoiesis stimulating agents (ESA) [Aranesp [darbepoetin], Epogen [epoetin alfa] and Procrit [epoetin alfa]]. Rockville MD: Food and Drug Administration, March 9, 2007, Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm>.
- Wen D, Boissel JP, Showers M, Ruch BC, Bunn HF. Erythropoietin structure-function relationships. Identification of functionally important domains. *J Biol Chem* 1994;269:22839-46.
- Davis JM, Arakawa T, Strickland TW, Yphantis DA. Characterization of recombinant human erythropoietin produced in Chinese hamster ovary cells. *Biochemistry* 1987;26:2633-8.
- Dordal MS, Wang FF, Goldwasser E. The role of carbohydrate in erythropoietin action. *Endocrinology* 1985;116:2293-9.
- Maxwell PH, Ferguson DJ, Nichols LG, et al. Sites of erythropoietin production. *Kidney Int* 1997;51:393-401.
- Jelkmann W. Biochemistry and assay of EPO. In: Jelkmann W (ed.). *Erythropoietin: Molecular Biology and Clinical use*, chap 2. Johnson City, TN: FP Graham Publishing Co.; 2003. p. 35-63.
- Wide L, Bengtsson C, Birgegard G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol* 1989;72:85-9.
- Jelkmann W. The enigma of the metabolic fate of circulating erythropoietin (EPO) in view of the pharmacokinetics of the recombinant drugs rHuEPO and NESP. *Eur J Haematol* 2002;69:265-74.
- Constantinescu SN, Keren T, Socolovsky M, Nam HS, Henis YI, Lodish HF. Ligand-independent oligomerization of cell-surface erythropoietin receptor is mediated by the transmembrane domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4379-89. Abstract.
- Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change. *Science* 1999;283:990-3.
- Yi T, Zhang J, Miura O, Ihle JN. Hematopoietic cell phosphatase associates with erythropoietin (EPO) receptor after EPO-induced receptor tyrosine phosphorylation: Identification of potential binding sites. *Blood* 1995;85:87-95.
- Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N, Levinson R, Steiner M. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:5978-82. Abstract.
- Bianchi R, Buyukakilli B, Brines M, Savino C, Cavaletti N, Oggioni G, et al. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:823-8. Abstract.
- Brines M, Grasso G, Fiordaliso F, Sfacteria A, Ghezzi P, Fratelli M, et al. Erythropoietin mediated tissue protection through an erythropoietin and common B-subunit heteroreceptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:14907-12. Abstract.
- Masuda S, Nagao M, Sasaki R. Erythropoietic, neurotropic, and angiogenic functions of erythropoietin production. *Int J Hematol* 1999;70:1-6.
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Gross G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2212-21.
- Hockel M, Schlenger K, Hockel S, et al. Tumor hypoxia in pelvic recurrences of cervical cancer. *Int J Cancer* 1998;79:365-9.
- Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small cell lung cancer and disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25:1027-32.
- Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandini S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: A survival study. *J Clin*

- Oncol 2005;23:6960-72.
28. Fechner G, Muller G, Schmidt D, Garbe S, Hauser S, Vaupel P, Muller SC. Evaluation of hypoxia-mediated growth factors in a novel bladder cancer animal model. *Anticancer Res* 2007;27:4225-31.
 29. Berlyne GM, Diskin C, Gonick H, Dobbie J, Prasad A. Trace elements in dialysis patients. *ASAIO Trans* 1986;32:662-70.
 30. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccinatti G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. *Lancet* 1999;354:93-9.
 31. D'Andrea AD, Zon LI. Erythropoietin receptor. Subunit structure and activation. *J Clin Invest* 1990;86:681-7.
 32. Kahn P, Frykberg L, Brady C, Stanley I, Beug H, Vennstrom B, Graf T. V-erbA cooperates with sarcoma oncogenes in leukemic cell transformation. *Cell* 1986;45:349-56.
 33. Feldman L, Wang Y, Rhim JS, Bhattacharya N, Loda M, Sytkowski AJ. Erythropoietin stimulates growth and STAT5 phosphorylation in human prostate epithelial and prostate cancer cells. *Prostate* 2006;66:135-45.
 34. Solar P, Feldman L, Jeong JY, Busingye JR, Sytkowski AJ. Erythropoietin treatment of human ovarian cancer cells results in enhanced signaling and a paclitaxel-resistant phenotype. *Int J Cancer* 2008;122:281-8.
 35. Saintigny P, Besse B, Callard P, Vergnaud AC, Czernichow S, Colombat M, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor coexpression is associated with poor survival in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:4825-31.
 36. Eckardt KU, Mollman M, Neumann R, Brunkhorst R, Burger HU, Lonnemann G, Scholz H, et al. Erythropoietin in polycystic kidneys. *J Clin Invest* 1989;84:1160-6.
 37. Philo JS, Aoki KL, Arakawa T, Narhi LO, Wen J. Dimerization of the extracellular domain of the erythropoietin (EPO) receptor by EPO: One high-affinity and one low-affinity interaction. *Biochemistry* 1996;35:1681-91.
 38. Guntupalli K, Soffer O, Baciewicz P. Pulmonary embolism in end stage renal disease. *Intensive Care Med* 1990;16:405-7.
 39. Casserly LF, Reddy SM, Dember LM. Venous thromboembolism in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:405-11.
 40. Iannuzzelli A, Kasama R. Hypercoagulability in dialysis patients: fact or fiction? *Am J Kidney Dis* 2001;37:A20. Abstract 38.
 41. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, et al. Chronic Dialysis patients have a high risk for pulmonary emboli. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1011-7.
 42. Corwin HL, Gettinger A, Fabian T, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007;357:965-76.
 43. Díaz-Ricart M, Etebanell E, Cases A, López-Pedret J, Castillo R, Ordinas A, et al. Erythropoietin improves signaling through tyrosine phosphorylation in platelets from uremic patients. *Thromb Haemost* 1999;82:1312-7.
 44. Grandaliano G, Teutonico A, Allegretti A, Losappio R, Mancini A, Gesualdo L, et al. The role of hyperparathyroidism, erythropoietin therapy, and CMV infection in the failure of arteriovenous fistula in haemodialysis. *Kidney Int* 2003;64:715-9.
 45. Diskin CJ, Stokes TJ, Thomas SG, Ravis W, Lock S, Thomas J, et al. An analysis of the effect of routine medications on hemodialysis vascular access survival. *Nephron* 1998;78:365-8.
 46. Du J, Peng T, Scheidegger KJ, Delafontaine P. Angiotensin II activation of insulin-like growth factor 1 receptor transcription is mediated by tyrosine kinase-dependent redox-sensitive mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2119-26.
 47. Keung YK, Owen J. Iron deficiency and thrombosis: literature review. *Clin Appl Thromb Hemos* 2004;10:387-91.
 48. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoietin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007;12:231-42.
 49. Besarab AA, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoietin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.
 50. Mohini R. Clinical efficacy of recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Semin Nephrol* 1989;9(1):16-21.
 51. Hilden M, Leth A, Hilden T. High haemoglobin values during medical treatment of hypertension. *Br Med J* 1948;3:163-5.
 52. Williams B, Edmunds ME, Thompson JP, Burton PR, Feehally J, Walls J. Does increasing haemoglobin concentration and haematocrit have a pressor effect in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:787-91.
 53. Luft FC. Erythropoietin and arterial hypertension. *Clin Nephrol* 2000;53(1):S61-4.
 54. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-8.
 55. Hampl H, Henning L, Rosenberg CH, et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin B on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2005;25:211-20.
 56. Lee MS, Lee SJ, Lee JY. Prevention of erythropoietin-associated hypertension. *Hypertension* 2007;50:439-45.
 57. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby L, Radcliff L, Carter T. A hypothesis: can erythropoietin administration affect the severity of retinopathy in diabetic patients with renal failure? *Am J Med Sci* 2007;334:260-4.
 58. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Suzuma I, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2005;353:782-92.
 59. Chen J, Connor KM, Aderman CM, Smith LE. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008;118:526-33.
 60. Friedman EA, Brown CD, Berman DH. Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1995;26:202-8.