

# ERITROPOYETINA

VIII JORNADA ENFERMERIA NEFROLOGICA  
Hospital Sant Gervasi. Barcelona.

Mesa Redonda

## «Actualización en Eritropoyetina»

Dr. Antoni Pelegrí  
Hospital Sant Gervasi. Barcelona.

### INTRODUCCION

Aunque la asociación entre anemia e insuficiencia renal es un hecho conocido desde hace más de 150 años, la estrecha relación entre aquella y el déficit Eritropoyetina (EPO) no ha quedado clara hasta hace poco tiempo, y se ha puesto realmente de manifiesto tras disponer de la hormona para su administración a enfermos con insuficiencia renal crónica y constatar los resultados francamente

espectaculares de dicho tratamiento.

### HISTORIA

La existencia de un factor estimulante de la eritropoyesis, su estructura, lugar de producción y mecanismo de acción, se ha ido conociendo en los últimos 40 años. Reissman, en 1950, demuestra que ratas hipóxicas podían transmitir a ratas normales, un factor que estimula la producción de hematies. En 1953, Ersler constata que dicho factor puede encontrarse en el plasma de conejos anémicos. Posteriormente se pone en evidencia que dicho factor es una hormona, a la que se denomina inicialmente Hematopoyetina, y que se produce en el riñón bajo el estímulo de la hipoxia. En 1977, Miyake consigue aislar cantidades relativamente grandes de EPO a partir de orina de pacientes anémicos, lo que permite conocer su estructura química y desarrollar técnicas de radioinmuno ensayo, para determinaciones in vivo e in vitro.

La ingeniería genética ha permitido que en 1983, Lin y Jacobsen aislaran el gen responsable de la producción de la hormona y que este pudiera insertarse en cultivos de células de mamíferos capaces de producir cantidades ilimitadas

de EPO recombinante humana. En un corto espacio de tiempo, prácticamente sin contratiempos y con unos resultados muy favorables, tras ensayos con animales durante 1984 y 1985, se inician ensayos clínicos, por Eschbach y Winearls, a finales de 1985 que muestran la enorme efectividad de la EPO<sub>r</sub>Hu sintetizada por esta técnica, así como sus escasos efectos secundarios.

### ESTRUCTURA QUIMICA Y FISIOLOGIA DE LA EPO

Se trata de una glicoproteína. La fracción protéica consta de 166 aminoácidos, con un peso molecular de 18.400 y es la responsable de la actividad biológica de la hormona. Se encuentra unida a una fracción carbohidrato, con un peso molecular de 13.700, que es imprescindible para que la EPO actúe in vivo.

Los niveles plasmáticos medios de hormona endógena, medidos por R.I.A. o hemaglutinación, que detectan la EPO inmunorreactiva (independientemente de su actividad biológica), son de 30 + 10 mU/ml. Se constata una relación directa entre niveles de EPO y valores de Hb. Se sabe, que el 90% de la EPO endógena se produce en el riñón, probablemente a nivel de las células endoteliales de

La asociación entre anemia, insuficiencia renal y el déficit Eritropoyetina (EPO) se ha puesto realmente de manifiesto tras disponer de la hormona para su administración a enfermos con insuficiencia renal crónica y constatar los resultados francamente espectaculares de dicho tratamiento.

los capilares peritubulares. El 10% restante en el hígado. El principal factor regulador de la producción de EPO endógena es la pO<sub>2</sub> en las células sensoras renales. La presencia de hipoxia en dichas células estimula su producción. Se conocen aún escasamente las vías por las que se metaboliza la hormona.

Desde el principio de la década de los sesenta, se conoce la existencia de una célula germinal, multipotencial y autopropagante, precursora de las células del

sistema linfóide y mieloide. Dicha célula da lugar a otras, llamadas progenitoras, inicialmente plurivalentes (capaces de dar origen a más de una línea celular) y a través de su diferenciación, después monovalentes (origen tan sólo, de una línea celular). Finalmente el proceso de maduración conduce a una célula precursora y a su sucesora, la célula madura (Fig. 1).

La maduración de estos diferentes niveles celulares, viene regulada por una serie de sustancias llamadas Factores de Crecimiento

Hematopoyético, de las que al menos se han identificado nueve. Una de ellas la EPO, actúa sobre dos de las células progenitoras de los hematies, llamadas BFU-E y CFU-E, estimulando su proliferación y diferenciación. El mecanismo por el que la hormona actúa sobre la célula no está claramente dilucidado, aunque probablemente es similar al de otras hormonas: tras su unión a receptores específicos en la pared celular, es trasladada al interior de la célula donde a través de un segundo mensajero estimula la síntesis de ADN y la división celular por un lado, y la síntesis de RNA responsable de la formación de hemoglobina por otro.

#### EXPERIENCIA CLINICA DEL TRATAMIENTO CON EPOrHu

Tan sólo el 3% de enfermos con insuficiencia renal crónica avanzada tienen hematocritos normales. En algunos, la anemia puede ser muy severa, con Hct inferiores a 15%, aunque la mayoría oscilan entre 20 y 30%. Un 25% de enfermos deben recibir transfusiones esporádicas. Dicha anemia es hipoproliferativa (por déficit de producción medular) caracterizándose por ser normocrómica-normocítica (lo que indica ausencia de déficits vitamínicos y de hierro), y por cifra de reticulocitos corregidos dos veces inferior a lo normal. Aunque los factores implicados en su desarrollo son múltiples: inhibición de la médula ósea por toxinas urémicas, hiperparatiroidismo, hemólisis y pérdidas hemáticas, una vez tratada la uremia con técnicas depurativas, y

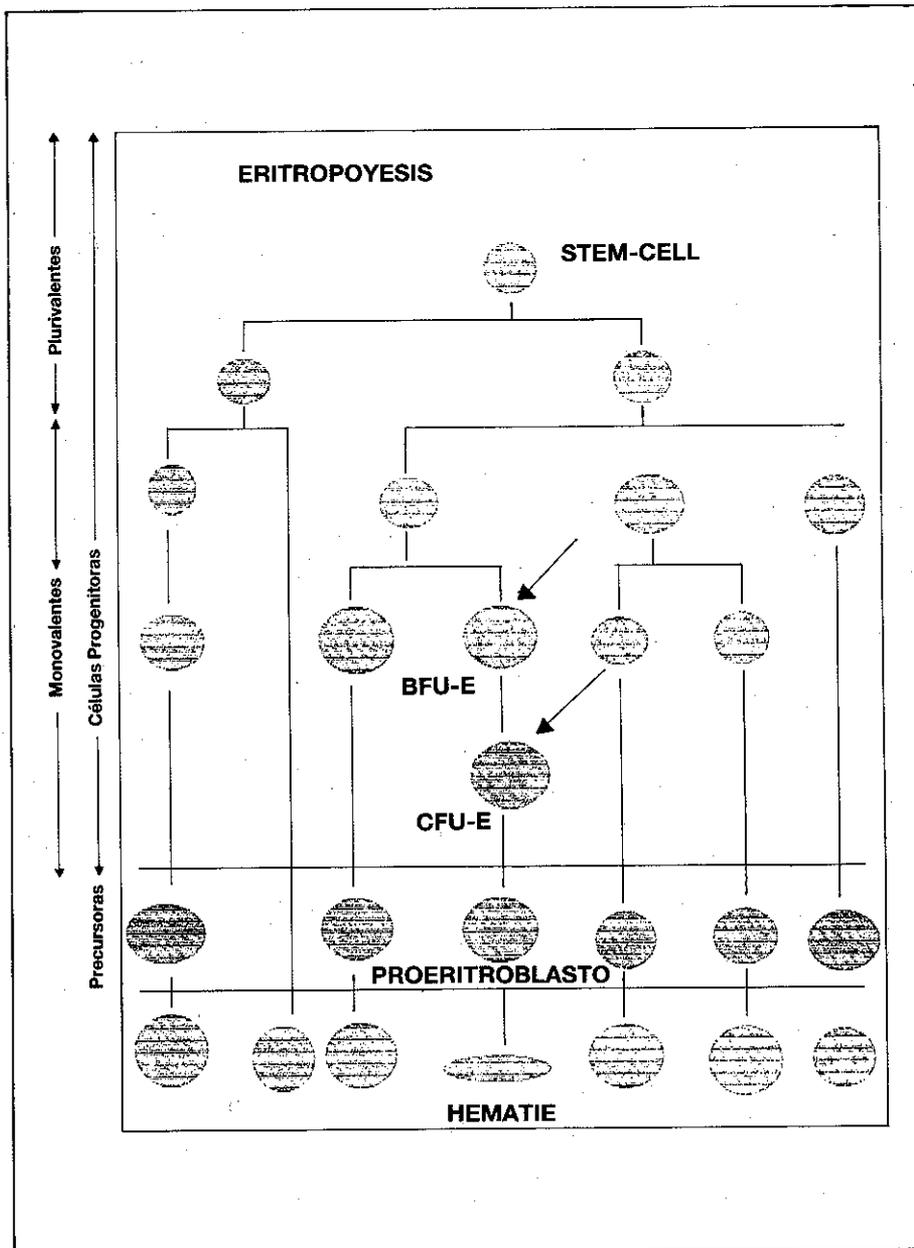


Figura 1.

corregidos los déficits férricos y vitamínicos, queda la insuficiente producción y actividad de la EPO, como factor fundamental de la anemia.

La sintomatología anémica en los pacientes con insuficiencia renal crónica no se reduce tan sólo a astenia, disnea de esfuerzo, acúfenos o agravamiento de la cardiopatía isquémica, sino que muchas otras molestias de estos enfermos, no atribuidas habitualmente a la anemia, como anorexia, disminución de la libido o síndrome de Raynaud, mejoran tras el tratamiento con EPOrHu. En casos de pacientes severamente anémicos con marcada cardiomegalia, se ha constatado radiológica y ecocardiográficamente disminución de esta y mejoría de la función ventricular. Asimismo, el cese de

**Tras una amplia experiencia en cuanto a número de enfermos tratados y con periodos de tratamiento superiores a 2 años, los efectos secundarios a la administración de EPOrHu han sido escasos.**

transfusiones en pacientes politransfundidos puede disminuir progresivamente los depósitos de hierro y posibles síntomas relacionados con los mismos. La ausencia de necesidades transfusionales en pacientes en diálisis previene, por otra parte, el desarrollo de anticuerpos que pueden ser motivo de problemas ante un posterior trasplante.

La administración de EPOrHu a pacientes con I.R.C. a dosis iguales o superiores a 40 U/Kg, tres veces por semana, ha conseguido resultados positivos en más del 90% de casos, con ascensos del Hct. que oscilan entre 1% y 2% por semana según la dosis utilizada. Las dosis de mantenimiento oscilan entre 25 y 100 u/Kg tres veces por semana para mantener al paciente con Hct. entre 30 y 38%.

Algunos factores pueden interferir con la efectividad de la EPOrHu: a) Déficit de hierro, que es probable se produzca al cesar el aporte externo a través de transfusiones, al aumentar las pérdidas por diálisis (más HB. por ml de sangre), y al aumentar las necesidades medulares. Se detecta por un descenso de la Saturación de transferrina por debajo del 20% con Ferritinas normales o bajas, y por disminución de la reticulocitosis inducida por la EPOrHu. b) Hiperparatiroidismo secundario, sobretodo cuando existe osteitis fibrosa con marcada fibrosis medular, por inhibición de la eritropoyesis a nivel medular. c) Intoxicación aluminica que produce una anemia microcítica corregible con la administración de desferrioxamina. En estos casos puede ser que se precisen dosis más altas de EPOrHu. d) Debe descartarse también un déficit de Folato, hiperesplenismo, situaciones de hemólisis o sangrado oculto.

Tras una amplia experiencia en cuanto a número de enfermos tratados y con periodos de tratamiento superiores a 2 años, los efectos secundarios a la administración de EPOrHu han sido escasos. En algunos pacientes se describe un cuadro febricular, con algias óseas y musculares, autolimitado, tras la administración. No se ha constatado el desarrollo de anticuerpos incluso en los pacientes con largo periodo de tratamiento. Se ha descrito la trombosis del acceso vascular, sobretodo en casos portadores de prótesis,

aunque con una frecuencia dudosamente superior a la habitual. El aumento del apetito y sensación de bienestar contribuye probablemente a que se hayan detectado hiperfosforemia, hiperkaliemia y

**La disponibilidad de EPOrHu para su administración humana a larga escala, constituye uno de los grandes avances en el cuidado y tratamiento de los enfermos con I.R.C.**

aumento de los valores de urea prediálisis. Y sin duda como efecto secundario de mayor trascendencia clínica, quizás no tan sólo a corto, sino a largo plazo, sea la aparición de hipertensión arterial o el peor control de este en los ya hipertensos, dada la importancia de esta patología en el desarrollo, a largo plazo, de problemas cardiovasculares ya de por sí más frecuentes en los pacientes con I.R.C. en diálisis.

El conjunto de resultados de que se dispone hasta la actualidad, permite concluir con rotundidad, que la disponibilidad de EPOrHu para su administración humana a larga escala, constituye uno de los grandes avances en el cuidado y tratamiento de los enfermos con I.R.C. comportando una notable mejoría en la calidad de vida de estos. La experiencia irá precisando, por otra parte, que pautas de administración tanto para la corrección de la anemia como para el mantenimiento posterior del Hct., conllevan una menor incidencia de efectos secundarios con un misma efectividad clínica.