

## **La Eritropoyetina Humana (Epo-Hr). Funciones Generales sobre nuestro organismo. Producción. Regulación y uso terapéutico.**

### **The EPO-Hr. Function general on our organism. Production. Regulation and Therapeutic use.**

Ileana Castaño Lam (1), Juan R. Buchillón Hernández (2), Eva de la Nuez Ramos (3), Midalis Castilla Martínez (4).

#### **RESUMEN**

Con esta revisión bibliográfica nos proponemos profundizar en las funciones generales de la EPO-Hr sobre nuestro organismo, partiendo de la caracterización y actualización de sus más variadas funciones. Tomando como punto de partida la producción, los mecanismos actuales de su regulación y su efecto terapéutico en las enfermedades crónicas como: la Insuficiencia Renal Crónica, las Anemias severas del paciente canceroso, sidoso y como influye el efecto estimulador sobre los progenitores Eritroides en la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras Clave: EPO-Hr, Eritroides, Eritropoyetina .

1. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica.
2. Profesora Asistente de Fisiología. F.C.M. Ciego de Ávila.
3. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica
4. Profesor Asistente de Fisiología. F.C.M. Ciego de Ávila.
5. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y Patológica.
6. Profesora Asistente de Fisiología. F.C.M. Ciego de Ávila.
7. Especialista de Primer Grado en Fisiología Normal y patológica.
8. Profesora Asistente de Fisiología. F.C.M. Ciego de Ávila.

#### **INTRODUCCIÓN**

En el año 1906 Canot y Deflander iniciaron el estudio del control endocrino de la Eritropoyesis (6) y postularon la existencia de un factor que dominaron Hematopoyetina.

En la década del 50, Reissman, Ersler y Jacobson (6) definieron el origen de la hormona conocida como Eritropoyetina y en la década del 70, gracias a los primeros inmunoensayos y la técnica del ADN recombinante se logró la Epo biológicamente activa y similar a la hormona natural.

De esta forma la disponibilidad de la Epo abre buenas perspectivas en el uso terapéutico; de manera que actualmente se registran numerosos estudios ( 2,5 ) con el uso de la Epo, en enfermedades que tienen una alta incidencia a nivel mundial y en nuestro país.

Teniendo en cuenta que la comprensión de la Fisiología de la Epo, es un foco importante para optimización de su uso terapéutico nos hemos motivado a ampliar el conocimiento sobre la fisiología de la Epo, reacción en el mecanismo de la Eritropoyesis y uso terapéutico actual de la Epo – Hr.

#### **DESARROLLO**

La Eritropoyetina es el principal regulador fisiológico del proceso de maduración y diferenciación de los progenitores hematopoyéticos Eritroides (1,3,4,6). Es una glicoproteína

que puede detectarse en sangre circulante y en orina (8). Presenta un 70% de proteínas y un 30% de carbohidratos, con 166 aa y un peso molecular de 34-39 Kd.

Los valores normales oscilan entre 15 y 25  $\mu$ /ml ( por inmunoensayo , semejante a cuando se determinan por bioensayo ); lo que varía según la población estudiada y a la altitud de su habitad (2,10,15). En estos valores pueden influir la hemoglobina, hematocrito, Vit B12, hierro. Se elimina fisiológicamente por el Hígado y un 10% por el Riñón.

### BIOSINTESIS

El lugar de producción de la Epo, varía durante la vida. (6,7,10).

A.- Periodo Fetal : Hígado es el principal productor por el grado de hipoxia fetal.

Riñones en el ultimo período del embarazo.

B.- Adulto: Riñón produce el 80-90% de la Epo.

Tejidos extra renales el 10-15%.

Otros tejidos productores de Epo.

- Bazo (probablemente contribuye poco )
- Glándulas Submandibulares al extirparse disminuye el título de Epo en sangre
- Cuerpo Carotideo: Al extirparse en animales de experimentación disminuye el recuento de reticulocitos.

Aunque estos trabajos sugieren que la Epo se produce en diferentes glándulas y órganos, hasta ahora sólo está demostrado en Hígado y Riñón ( 80- 90% origen renal) (6,7,9,10).

Las células productoras de Epo son un tipo no común de células que se encuentran en la corteza renal a nivel intersticial, entre los tubulos renales. Su morfología es característica de las células endoteliales y son las más probables candidatas, las células endoteliales del capilar peritubular pues los espacios entre los tubulos renales están ocupados fundamentalmente por capilares peritubulares (7).

### VARIANTES FISIOLÓGICAS DURANTE LA VIDA

Recién Nacidos: Taza elevada en sangre del cordón umbilical, se relaciona con la hemoglobina, bilirrubina y la hipoxia neonatal.

Primer mes de vida: Inferior a la del adulto normal, disminuye la hemoglobina y los reticulocitos.

Segundo mes de vida : Aumenta la Epo y los reticulocitos, la Hb disminuye ligeramente, lo que se explica por el crecimiento rápido. En el aumento de la Epo puede jugar un papel la lactancia materna ya que la Epo se ha encontrado en la leche materna.

Embarazo: Hay variaciones aunque se han encontrado valores normales hasta las 30 semanas. Posteriormente disminuyen para alcanzar valor normal en el puerperio. Hay interrelación entre lactógeno placentario y la taza de Epo.

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LA EPO SOBRE SUS CÉLULAS BLANCAS EN LA MÉDULA OSEA.

La Epo se liga a un receptor que existe sobre la superficie de las células precursoras Eritroides (8), realizando estudios monoclonales se ha determinado que en el lugar de acción de la hormona se haya en los pépticos que corresponden a los aminoácidos del 99- 111,118 y 129, probablemente formando parte del lugar de unión al receptor (8,9), al unirse al receptor inicia una respuesta biológica conocida como cascada de fosforilaciones (8).

Se ha determinado que el receptor es una proteína transmembranal formada por dos subunidades diferentes que poseen varios dominios tirosino- quinasa ( aunque no está establecido definitivamente). No se conoce la identidad del segundo mensajero ni los genes específicos afectados en las células blancas.

El grado de sensibilidad de estas células a la Epo varía como se puede observar.

La BFU-E: Se ha comprobado la relación entre su maduración y sensibilidad a la Epo. Actúa de modo sinérgico con la IL-3 y FSC-GM para expandir el comportamiento del BFU-E.

UFC-EB : 1.-Estudios en vivo e in vitro indican que responden a la Epo aún en sus estadios más tempranos pero necesitan más cantidad que los progenitores Eritroides maduros.

2. A medida que maduran se hacen más sensibles

3. Pueden formar colonias en ausencia de Epo si está presente la IL-3 y FEC- GM.

UFC-E: 1. La Epo es un factor determinante para la transición de UFC-EB a UFC-E. Este paso es susceptible de modificaciones que pueden dar lugar a patologías de la serie roja.

2. Es más madura y le falta la capacidad proliferativa de UFC-EB.

3. Necesita de la Epo para formar colonias y la diferenciación terminal.

4. la exposición a la Epo para formar colonias varía algunas de una a dos horas, otras 24 horas y otras más de 24 horas.

5. En ausencia de Epo desaparece, después de un ciclo celular.

PROERITROBLASTO: estimula la proliferación.

ERITROBLASTO BASOFILO: estimula la proliferación.

RETICULOCITO: estimula la liberación precoz a la circulación, de los reticulocitos de la médula ósea.

### MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA EPO.

El contenido de oxígeno en la sangre arterial es el determinante primario de la producción de la Epo. Existen sensores renales que frente a la disminución de oxígeno aumentan la producción de Epo, que comienza a formarse en plazos de minutos a horas y se dirige a la médula ósea donde existen células sensibles a la Epo; se liga al receptor que existe sobre la superficie de los precursores Eritroides, estimulando la maduración y diferenciación de los progenitores de la línea Eritroide, acelerando la producción de nuevas células hasta que el contenido de oxígeno en la sangre arterial alcanza niveles normales (6,7).

Sin embargo este mecanismo balanceado puede modificarse por muchos factores que alteran el contenido de oxígeno de la sangre arterial. Se plantea que en la regulación están implicadas las Prostaglandinas PGE-2 y PGE-12 que se elevan en la hipoxia y estimulan la síntesis de Epo. La Adenosina se eleva en la hipoxia e induce la producción de Epo. Los Andrógenos aumentan la sensibilidad de los precursores de la Epo (1,6,7).

### MECANISMO NEURO-HUMORAL

Se reportan casos que apoyan la hipótesis de que el mecanismo de retroalimentación negativa que regula producción de Glóbulos Rojos está mediado por el Hipotálamo (2,5). Algunos estudios demuestran que la estimulación del HIPOTALAMO induce la liberación de Epo, lo que podría explicar la relación entre tumores cerebrales y la policitemia (2,5); así como otros autores han pensado que los Cuerpos Carotideos están involucrados en la producción de Epo. La Hipofisis participa en el proceso de estimulación y liberación de la Epo a nivel renal, producto a las acciones de las hormonas que se producen y almacenan en dicha glándula.

### USO TERAPEÚTICO DE LA EPO-HR

Gracias a su producción por métodos de ingeniería genética se ha podido obtener Epo- HR pura por técnicas de DNA recombinante, lo que ha permitido su uso en otras investigaciones y el tratamiento de algunas enfermedades como por ejemplo:

- Insuficiencia renal crónica
- Pacientes con cáncer y anemia severa
- SIDA
- Artritis reumatoideas

Se han visto resultados alentadores en la mejoría de la anemia propia de estos estados, lo que se evidencia por el aumento del hematocrito ,disminución de la dependencia a las

transfusiones, mejora de la fatiga, anorexia, desinterés sexual y mejoría de la calidad de la vida en general de estos pacientes.

Al disminuir el número de transfusiones evita las complicaciones de la misma sobre todo las renales como: la Hiperpotasemia y aumento del número de infecciones virales.

Administrar la EPO-Hr se incrementan los niveles séricos de Epo endógeno y estimulan los receptores de los progenitores Eritroides en los momentos óptimos de su maduración.

En algunos pacientes la respuesta inicial puede durar de 2 a 6 semanas. En la respuesta a la EPO influyen la disponibilidad del hierro y enfermedades concomitantes

#### EFFECTOS ADVERSOS DE LA EPO-Hr

- Hipertensión Arterial
- Convulsiones
- Fenómenos Trombóticos.

#### INCONVENIENCIAS

Es muy costosa, pero la relación costo beneficio se inclina a favor de este último y por eso se utiliza en muchos países como modelo terapéutico en determinadas enfermedades crónicas como las antes mencionadas.

#### **CONCLUSIONES**

- La EPO-Hr es el más importante regulador de la proliferación de progenitores condicionados de la serie Eritroide.
- El uso terapéutico de la EPO-Hr es una buena alternativa en el tratamiento de enfermedades crónicas con alta incidencia a nivel mundial y en nuestro país.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bauer C, Kurtz A. Erythropoietin Production in the Kidney. News Physiology Sci. 269. 1988.
2. Bauer C, Kurtz A. Oxigen Sensing in the Kidney and its Relation to Erythropoietin Production. Rev. Physiology 1989.
3. Brown BA. Hematology: Principles and Production. Baltimore: William and Wilkins; 1993.
4. Chasis JA, Shohet SB. Red cell Biochemical Anatomy and Membrane Properties. Ann Rev Physiology 1989; (49): 237.
5. Ganong WF. Fisiología Médica. Editorial. 11 ed. El Manual Moderno 1988.
6. García A, Arbelaez M, Mejias G, Henao JE, Milán HA y Garrigozo A. Dosis pequeñas subcutáneas de Eritropoyetinas en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en hemodiálisis. Nefrología 1997; 27(6): 497-503.
7. Guyton MD, Hall J. Fisiología Humana y mecanismos de las enfermedades. 6 ed. La Habana; 1996.
8. Guyton MD, Hall J. Tratado de Fisiología Médica Mc Grow-Hill. Interamericana Novena Edición. 1997.
9. Harris JR. Erythroid Cell. New York: Plenum Publishing Corp; 1994.
10. Jelkmann W. Erythropoietin Structure. Production and Function Rev Physiology 1974; 72:449.
11. Martín JL, Pérez García A, Hall R, Cervero A. Acción directa de la Eritropoyetina recombinante sobre el funcionamiento plquetario en pacientes Urémicos en hemodiálisis. Nefrología 1986; 26(1): 46- 54. 1996.
12. Smith L, Thier S. Principios Biológicos de la Enfermedad. Fisiopatología. Tomo I. Edición Revolucionaria 1993. La Habana; p. 304-320..
13. Stein J. Molecular and celular biology of Hematopoyesis. Medicina Interna. 4 ed. 1994. 684-685.
14. Weatherrall DJ. Advances in Red Cells Biology. New York. Raven Press.1992.
15. Williams WJ. Hematology. 4 ed. New York: McGraw-Hill Book; 1989.