

ANEMIA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA AISLAMIENTO DE LA ERITROPOIETINA

Dr. Ramiro Guerrero T.

Uno de los problemas que afronta con mayor frecuencia el clínico de nuestros días es el conocer las causas de la anemia que aparece con gran frecuencia en los enfermos con falla renal crónica y el tratamiento que pueda serles útil. No hay duda que la eficacia de la terapéutica moderna ha llevado a la cronicidad a muchas infecciones urinarias que antes tenían un carácter agudo y fatal.

Recientemente han aparecido en la literatura médica accesible a nosotros muchas publicaciones que dilucidan tan interesante enigma. Creemos prestar un servicio a los lectores de esta revista haciendo un resumen de ellas en forma sencilla para que quede al alcance de la mayoría de los médicos colombianos no especializados en hematología. Pero anotando de paso que en este capítulo de la fisiología y patología humanas, como en tantos otros, hay muchas zonas aún desconocidas. Para quienes deseen una información más completa, damos las referencias bibliográficas correspondientes.

El Dr. Walter Fried¹ hace un estudio muy completo sobre el tema que tratamos. Lo resumimos enseguida adicionándolo con extractos de otras publicaciones y de un informe sobre el reciente éxito de la investigación logrado con el aislamiento de la eritropoietina.

La prolongación de la vida de los enfermos renales crónicos lograda por medio de diálisis repetidas y con el trasplante de riñones, ha hecho más notorias las complicaciones que en ellos se presentan entre las cuales la anemia es una de las más importantes.

La anemia ocurre eventualmente en todos los pacientes con insuficiencia renal y hay correlación entre el grado de ella y la severidad de la uremia, pero en cada caso son diferentes el momento de la iniciación y la forma de su desarrollo. Los eritrocitos son normocrómicos y normocíticos a menos que haya asociada una deficiencia de hierro. En el extendido de la sangre los glóbulos son generalmente normales en su forma si bien se ha descrito una morfología especial de ellos, los esferocitos o células "burr". El número de éstas parece relacionado con el grado de severidad de las lesiones en los pequeños vasos (periarteritis, nefroesclerosis), y con el síndrome anémico hemolítico.

El examen de la médula ósea presenta células de forma y en proporción normales, La eritrocitosis varía en proporción inversa con el grado de anemia pero siempre es menor que la observada en otros tipos de anemia en los cuales la actividad eritropoiética no está deprimida.

La vida de los eritrocitos generalmente está reducida en pacientes con anemia severa o moderada y guarda relación aproximada con el valor de la urea plasmática. La diálisis no tiene un efecto apreciable en la sobrevida de los glóbulos rojos cuando hay hemólisis notoria.

La hemólisis es primariamente el resultado de un defecto extracorpúscular ya que eritrocitos de donadores urémicos sobreviven normalmente si son transfundidos a pacientes normales, con pocas excepciones, y los tomados de pacientes normales tienen una sobrevida corta el inyectarlos en pacientes urémicos.

En resumen, la anemia de los pacientes renales se produce en primer lugar por inhabilidad de la médula en producir suficiente cantidad de eritrocitos para mantener su número normal en la circulación. Este efecto se complica a menudo, particularmente cuando la anemia progresa con rapidez, con una ligera o moderada hemólisis intravascular debida a una anomalía extracorpúscular. Una deficiencia en hierro puede complicar aún más el grado de anemia.⁷

Recientemente unos observadores ingleses² discrepando de conceptos anteriores, anotan la causa iatrogénica de la producción de anemia ferropriva en los renales crónicos por la pérdida de sangre y hierro provocada en el dializador y en las investigaciones de laboratorio. Para ellos la dramática respuesta a la administración de hierro sugiere que la falta de este elemento podría ser un factor en la anemia de los pacientes sometidos a la hemodiálisis.

Cuando el hierro dextran es usado para tratar la anemia de la uremia y de la artritis reumatoidea su utilización y la buena respuesta terapéutica se obtienen sólo cuando no existen los depósitos de hierro en la médula.³

En cuanto a la patogenia de la anemia renal del Dr. Fried hace una síntesis breve de su historia. La asociación de la policitemia con los tumores renales y la presencia de anemia en la insuficiencia renal, sugirieron que los riñones desempeñaban un papel en la regulación de la eritropoiesis. Los estudios experimentales de Jacobson y colaboradores, hechos en ratas nefrectomizadas, indicaron que los riñones son el sitio de mayor producción de eritropoietina. Vinieron a confirmar esta hipótesis las observaciones de Naets et al., hechas en perros en 1958, y las de Kuratowska, en 1961, realizadas en riñones aislados de conejos.

Aunciando los riñones producen la mayor cantidad de eritropoietina numerosas observaciones hechas en el hombre y en roedores indican que puede ser elaborada en otros órganos aún no bien determinados. En ellos su producción es también regulada por la cantidad de oxígeno de los tejidos, como ocurre con la eritropoietina renal. Sin embargo los tejidos extrarrenales producen cantidad menor, insuficiente para mantener un número normal de eritrocitos.

En una serie de experimentos realizados por Gordon y asociados, publicados en 1966, 1967 y 1968, se ha definido mejor el papel del riñón en la producción de eritropoietina. Este órgano produce una enzima, el factor renal eritropoietico (REF), el cual convierte una globulina del plasma, probablemente de origen hepático, la eritropoietinogenina o eritrogenina más brevemente, en la eritropoietina biológicamente activa. El sitio del riñón en donde se produce el REF no ha sido precisado. El aparato yuxtglomerular ha sido sugerido por algunos investigadores. Sea el que fuere el daño de esa zona renal produce la abolición parcial o completa de la eritropoietina y la formación insuficiente de glóbulos rojos. En tal situación los sitios extrarrenales, regulados por el mismo estímulo que los renales, son los únicos productores de eritropoietina pero lo hacen en forma insuficiente. Cuando la producción renal queda abolida completamente la masa de células rojas es mantenida a nivel tan bajo que las transfusiones se hacen necesarias para evitar el desarrollo de los síntomas de hipoxia.

Además de este defecto en la producción de eritropoietina se han encontrado por diversos investigadores algunos inhibidores de la eritropoiesis que existen en el riñón y en el plasma de los pacientes renales crónicos. La eliminación de este factor parece ser el causante de la mejoría de la anemia cuando se los somete a la diálisis.

Hemolisis de significación ocurre también en estos enfermos. Puede ser el resultado de dos mecanismos aparentemente distintos. El primero se produce en los pequeños vasos sanguíneos en los cuales las lesiones microangiopáticas predisponen a la acumulación de fibrina sobre el endotelio alterado. Los hilos de fibrina causan daño a la membrana globular. Algunos glóbulos son destruidos y otros que se escapan quedan alterados morfológicamente formando los llamados "esquistocitos". La producción de hemólisis está relacionado con el grado de microangiopatía y con el número de esquistocitos en la sangre periférica.

La segunda causa de hemólisis es un factor anormal del plasma que se presenta especialmente en pacientes que desarrollan una forma de uremia rápidamente progresiva y el cual es probablemente tóxico para el metabolismo de los glóbulos rojos. La naturaleza de esta substancia es desconocida.

Anemias ferroprivas pueden también presentarse como consecuencia de la gastroenteritis urémica y por una diátesis hemorrágica secundaria a la función anormal de las plaquetas que predisponen a las hemorragias gastrointestinales.

En cuanto a tratamiento lo indicado es iniciarlo con el de las complicaciones que pueden curarse como el corregir la deficiencia en hierro y folatos, las infecciones secundarias y las enfermedades vasculares reversibles. En pacientes con uremia grave la mejoría de la composición química del plasma obtenida mediante la diálisis puede aumentar la capacidad de la médula para producir eritrocitos y no ser necesario el recurrir a las transfusiones. La diálisis, como se ha anotado, quita ciertos factores que inhiben la eritropoiesis.

El tratamiento para el defecto más específico causado por la insuficiente producción de eritropoietina hasta ahora no es satisfactorio. Aún no se han obtenido preparaciones de esa substancia para uso humano, no obstante el haber logrado recientemente su aislamiento del cual hablaremos más adelante. Sólo el cobalto y los esteroides anabólicos o androgénicos son los medios de que disponemos hasta el presente para aumentar la producción de eritropoietina. Sin embargo, el cobalto es una substancia tóxica cuya acción antianémica aún es discutible, y la terapia con los esteroides anotados tienen varias limitaciones entre los cuales merece anotarse la de aumentar el volumen del plasma y por tanto pueden no ser bien tolerados por los cardíacos. Así sólo el uso cuidadoso de las

transfusiones continúa siendo el principal medio de tratar a los pacientes renales anémicos si bien su uso debe ser prudente para mantener el estímulo hipóxico sobre el proceso eritropoietico⁴.

El Dr. Erslev⁵ enumera detalladamente las causas productoras de la anemia renal para concluir que ninguna de ella sería suficiente para provocarla cuando hay una médula ósea funcionando normalmente. Sólo una deficiente producción del factor estimulante de la producción de eritropoietina podría producirla.

El mismo Dr. Erslev⁶ en el artículo posterior, publicado en abril de este año, señala que el riñón tiene una doble función eritropoietica. Por un lado actúa como órgano endocríneo productor de la eritropoietina y por otra sirve como un "medidor" de oxígeno para regular la velocidad de liberación de la eritropoietina.

Desforges⁷ cita como causas de la anemia en la insuficiencia renal crónica la hemolisis, debida a un componente extracorpúscular, y el daño mecánico a los eritrocitos producido por alteraciones vasculares microscópicas. Sin embargo, observa que la causa principal de la anemia reside en la incapacidad del riñón enfermo para producir el factor eritropoietico (REF) que activa la eritropoietina.

Sin duda alguna es el aislamiento de la eritropoietina el hecho más importante de la última década en este sector de la investigación médica. Después de 15 años de ensayos los investigadores de la Universidad de Chicago tuvieron éxito logrando aislar la hormona del plasma de corderos hechos anémicos por hemolisis química.

El Dr. Pullman, profesor de Medicina de la Universidad de Chicago, quien comentó el descubrimiento con un redactor del JAMA de donde tomamos estos apuntes⁷, dijo que las anemias asociadas a un bajo nivel de eritropoietina en la sangre, serían las indicadas para ensayar el uso de esta hormona tales como las producidas en la insuficiencia renal crónica o las asociadas a estados de desnutrición o a ciertos neoplasmas.⁸

Una de las mayores dificultades para obtener suficiente cantidad de eritropoietina, ya conocida desde hace 50 años, es la cantidad tan pequeña que se puede obtener del plasma. Aún en los corderos anemizados artificialmente y en los cuales la cantidad de la hormona es cien veces mayor que en el ser humano, su proporción es mínima, infinitesimal.

Otra fuente de obtención usada por los investigadores de Chicago fue la orina de pacientes con ciertas formas de anemia asociada a altos niveles sanguíneos de la hormona. Si bien la cantidad en la orina es inferior a la del plasma de los corderos, anémicos, tiene la ventaja de contener menos impurezas aún cuando es menos estable en su actividad.

El carecer de una prueba rápida y segura para dosificar la eritropoietina ha sido una de las mayores dificultades en esta investigación. La prueba conocida, descubierta por el doctor Jacobson en 1955, es difícil y toma una semana para obtener el resultado. Los investigadores de Chicago están ensayando una nueva técnica que tomaría un día y medio para realizarla. Esta determinación cuantitativa de la eritropoietina tiene mucha importancia como medio de diagnóstico, para seleccionar los pacientes para el tratamiento, y para evaluar la respuesta terapéutica.

El tercer problema en el aislamiento de la nueva hormona reside en el hecho de que su estructura química es muy similar a la de los materiales con los cuales está asociada, y así el dosificarla requiere procedimientos extraordinariamente complicados.

El ensayo clínico de la eritropoietina aislada para determinar su valor en pacientes urémicos presenta también muchas dificultades. Las pruebas en animales para determinar su toxicidad, la producción y catabolismo de la hormona en ellos, no han podido realizarse por la escasez de ella. Actualmente se necesita el plasma de 150 corderos anémicos para producir 0.2 mg. del material purificado. Los investigadores esperan encontrar una fuente menos costosa y asequible para obtenerla.

REFERENCIAS

1. Fried W. Anemia of renal failure. *Med Clin North Amer* 3, 1971.
2. Kocken A.G., Marwah P.K. Iatrogenic contribution to anaemia of chronic renal failure. *Lancet* 1: 164, 1971.
3. Davies A.G., y col. Utilization of iron dextran. *Brit Med J* 1: 146, 1971.
4. Comentario editorial. Anemia of Chronic Renal failure. *JAMA* 214: 1880, 1970.
5. Erslev A.J., Anemia of Chronic renal disease. *Arch Int Med* 126: 774, 1970.
6. Erslev A.J., The search for erithropoietin *New Eng J Med* 284: 489, 1971
7. Desforges J.F., Anemia in uremia *Arch Int Med* 126: 808, 1970
8. Isolation of erithropoietin *JAMA* 215: 1067, 1971.