



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES POR USO  
INADECUADO DE ERITROPOYETINA Y SUS  
REPERCUSIONES EN CONSULTA DENTAL.

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

SOFÍA GARCÍA SALAZAR

TUTOR: C.D. y M.C. AFRANIO SERAFÍN SALAZAR ROSALES

□□□□Cd. Mx.

2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# DEDICATORIA

## **A MI FAMILIA:**

Agradezco a Dios, a mi familia por apoyarme en cada decisión y en mi carrera para desempeñar mi trabajo profesional que llevaré a cabo con ética, perseverancia y compromiso.

Gracias por confiar en mí, por darme las herramientas necesarias para culminar mi proyecto de vida.

El camino no es sencillo, pero su amor incondicional fue siempre mi motor de vida.

Dedico la finalización de mis estudios a ustedes, a mi hermosa familia.

## **INTRODUCCIÓN**

El tratamiento con eritropoyetina fue aprobado desde 1989 para pacientes con anemia y posteriormente en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, sin embargo se ha extendido rápidamente en algunos campos de forma más progresiva, como en el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer.

El incremento en el uso terapéutico de la Eritropoyetina, aumenta las posibilidades de recibir en la consulta dental a pacientes bajo este tratamiento, por lo tanto en esta revisión bibliográfica, se detallan los principales efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular, factores de riesgo que debe considerar el Odontólogo, antes y durante la consulta dental, ya que se específicamente deben tratarse como pacientes potencialmente cardiópatas.

Es responsabilidad del odontólogo conocer los efectos secundarios vasculares que provoca el uso de la Eritropoyetina, así como las precauciones necesarias para el manejo seguro del paciente en la consulta dental.

Es importante mencionar que la introducción y aprobación de empleo clínico de la Eritropoyetina se considera un avance mayor en el tratamiento de los pacientes en diálisis de suplencia cuya única alternativa terapéutica para evitarla era el empleo de transfusiones sanguíneas con los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas, sobrecarga de hierro, de hipersensibilización inmunológica de carga a un trasplante entre otros.

Estudios internacionales muestran que la mejoría en el control de la anemia con Eritropoyetina puede disminuir la masa ventricular izquierda al corregir total o parcialmente la hipertrofia ventricular izquierda. Otros factores de riesgo en el desarrollo de la HVI en estos pacientes además de la anterior y de la hipertensión arterial, son la edad, el género masculino, la presencia de diabetes, el acceso vascular para hemodiálisis constituido por la fistula arteriovenosa interna nativa proximal, la hipervolemia, el medio interno urémico, el stress oxidativo y el hiperparatiroidismo secundario.

## Contenido

<b>PORTADA</b> .....	1
DEDICATORIA.....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
OBJETIVOS .....	7
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	8
<b>ASPECTOS ANATOMO-FISIOLÓGICOS DE LA ERITROPOYETINA</b> .....	8
Hígado.....	8
Corazón .....	10
Riñón.....	29
Eritrocitos, Anemia Y Policitemia (hematíes) .....	37
<b>CAPÍTULO 2- ERITROPOYETINA</b> .....	46
Historia .....	46
Síntesis de la Eritropoyetina .....	47
Función de la Eritropoyetina.....	48
Regulación Eritropoyética.....	48
Uso de eritropoyetina .....	50
Efectos secundarios y contraindicaciones.....	51
Indicaciones Terapéuticas .....	52
Mecanismo de acción .....	54
Efectos Colaterales .....	55
Precauciones .....	57
Interacciones .....	59
Manifestaciones orales más comunes en el uso de la eritropoyetina.....	60

<b>CAPÍTULO 3- COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES POR USO INADECUADO DE ERITROPOYETINA Y SUS REPERCUSIONES EN LA CONSULTA DENTAL.....</b>	<b>64</b>
<b>Precauciones .....</b>	<b>64</b>
<b>Hipertensión arterial (HTA).....</b>	<b>66</b>
<b>Efectos cardioprotectores de la eritropoyetina en eventos cardiovasculares isquémicos agudos.....</b>	<b>67</b>
<b>Efectos de la eritropoyetina a largo plazo en el corazón .....</b>	<b>68</b>
<b>Eritropoyetina y sistema nervioso central .....</b>	<b>69</b>
<b>Eritropoyetina en el accidente cerebrovascular isquémico .....</b>	<b>69</b>
<b>Implicaciones terapéuticas para el uso clínico .....</b>	<b>70</b>
<b>CAPITULO 4. MANEJO DENTAL DEL PACIENTE TRATADO CON ERITROPOYETINA .....</b>	<b>72</b>
<b>Repercusiones en la consulta dental.....</b>	<b>72</b>
<b>Complicación de la Hipertensión Arterial Sistémica (Crisis Hipertensiva)....</b>	<b>73</b>
<b>Recomendaciones para una Atención Odontológica segura .....</b>	<b>74</b>
<b>En caso de Anemia .....</b>	<b>75</b>
<b>Procedimientos quirúrgicos .....</b>	<b>75</b>
<b>Uso de Vasoconstrictor en el paciente con cardiopatía isquémica.....</b>	<b>75</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>77</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>78</b>

## OBJETIVOS

El abordaje del presente trabajo tiene por objetivo identificar la eficacia y el conocimiento en el manejo Estomatológico que vincula los factores de riesgos cardiovasculares con el uso de la Eritropoyetina a fin de generar conciencia en el Odontólogo para que evite y prevenga complicaciones que pongan en riesgo la vida del paciente en el consultorio dental.



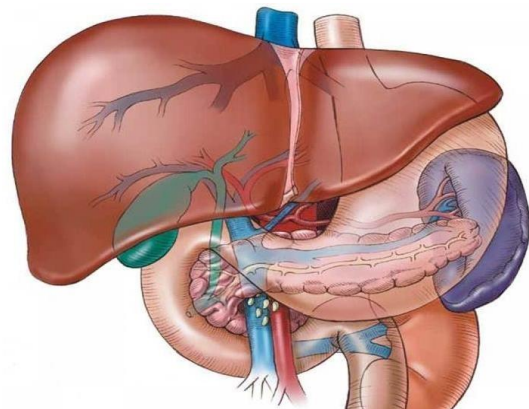
## CAPÍTULO 1

### ASPECTOS ANATOMO-FISIOLÓGICOS DE LA ERITROPOYETINA

La Eritropoyetina se sintetiza de manera fisiológica en dos sitios, Hígado en un 10% y en Corazón un 90 % por lo tanto es indispensable abordar aspectos anatómicos y de funcionamiento de los órganos involucrados en el mecanismo de la Eritropoyetina a fin de comprender los efectos de su administración y la repercusión dentro de la atención odontológica.

#### Hígado

En los fetos en desarrollo inicial, la eritropoyesis tiene lugar en las células mesodérmicas del saco vitelino. Al tercer o cuarto mes, la eritropoyesis se traslada al hígado. Transcurridos siete meses, la eritropoyesis tiene lugar en la médula ósea. El aumento de la actividad física puede producir un aumento de la eritropoyesis. Sin



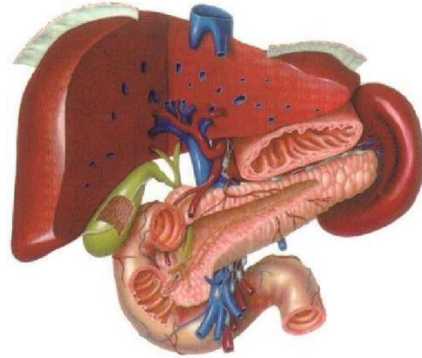
<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcTzj68vyyuH9aGc1n6-Uz27m9jM4eCXvejHSfg&usqp=CAU&fbclid=IwAR0U6eOz5XqE>

embargo, en humanos con ciertas enfermedades y en algunos animales, la eritropoyesis también puede tener lugar fuera de la médula ósea, en el bazo o en el hígado. Esta recibe el nombre de eritropoyesis extramedular.

La médula ósea de prácticamente todos los huesos produce glóbulos rojos hasta que una persona alcanza aproximadamente los cinco años. La tibia y el fémur dejan de ser centros de hematopoyesis alrededor de los 25 años; las vértebras, el esternón, la pelvis, las costillas y los huesos del cráneo siguen produciendo glóbulos rojos durante el resto de la vida.

## Generalidades Anatómicas de Hígado

- El hígado se encuentra situado en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal y está fijado al diafragma. Es la víscera más grande del organismo con un peso de 1,5-2 Kg y se encuentra dividido morfológicamente en dos lóbulos (lóbulo derecho y lóbulo izquierdo) por el ligamento falciforme.



<http://i0.wp.com/www.hcvsinfronteras.org.ar/wp-content/uploads/2010/12/higado.jpg>

El lóbulo derecho está compuesto a su vez por: lóbulo caudado y lóbulo cuadrado.

En anatomía quirúrgica la división del hígado se basa en su lecho vascular; así los lóbulos derecho e izquierdo están limitados por la bifurcación de la arteria hepática y la vena porta.

El ligamento falciforme divide el lóbulo izquierdo en segmentos: Medial y Lateral.

### Anatomía funcional

Histológicamente, el hígado está constituido por dos unidades celulares como son el hepatocito y las células de Kupffer, las cuales se disponen de una forma particular junto con el sistema arterial y venoso constituyendo el "acino hepático", que representa la unidad estructural y funcional de la fisiología hepática.

Los hepatocitos realizan todas las funciones clásicas del hígado (síntesis, metabolización, etc.) mientras que las células de Kupffer tienen una función inmunológica.

## FLUJO SANGUÍNEO HEPÁTICO (FSH)

El Flujo sanguíneo hepático es aproximadamente 1.500 ml/min. == 25-30% GC.

La vena porta aporta el 75% del flujo con un contenido en O<sub>2</sub> del 50-55% ya que es sangre venosa desaturada en oxígeno. La arteria hepática contribuye en un 25-30%, pero al ser sangre arterial, tiene un contenido en oxígeno elevado aportando el 50% del oxígeno del Flujo sanguíneo hepático.

## Corazón

### Embriología sistema cardiovascular

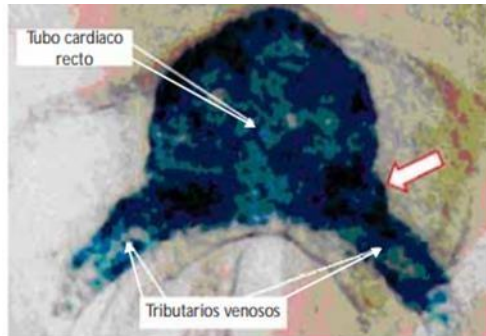
El conocimiento embriológico permite conocer la etiología (las causas) en tanto que la morfogénesis (patogénesis) permite conocer los mecanismos mediante los cuales hubo un desarrollo anormal en el Homogenito en gestación.

Embriogénesis normal: tercera semana de la vida.

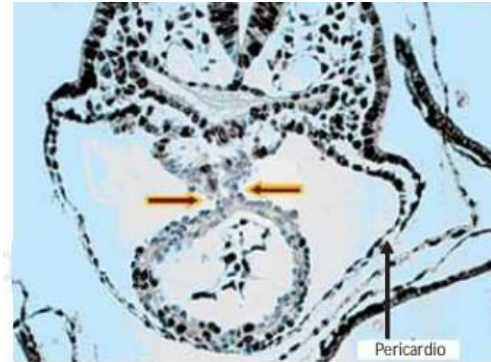
En el desarrollo embrionario cardiovascular los principales los eventos que ocurren en la tercera semana de la evolución (entre los días 15 a 21):

1. El mesodermo en los humanos se desarrolla a partir del ectodermo el día 15 de la gestación y es así como a partir del mesodermo se desarrolla el sistema cardiovascular.
2. En cuanto a los orígenes del tubo cardiaco se conforma a partir de grupos de células angiogénicas: las que se encuentran en la placa o excrecencia cardiogénica. La placa cardiogénica que se deriva del mesodermo esplacnopleural, aparece a los 18 días y se ubica tanto de manera craneal como lateral a la placa neural.

3. El celoma intraembrionario se desarrolla el día 18, a partir de la cavitación del mesodermo, del cual se derivan todas las cavidades corporales: pericárdica, pleural y peritoneal (Figuras 2 y 3).



*Figura 2. Imagen del tubo del corazón en un embrión de 21 días de desarrollo. Si bien antes se pensaba que las distintas partes del corazón estaban representadas en el tubo lineal, ahora se sabe que da lugar al ventrículo izquierdo definitivo y al tabique ventricular: nótese que ya existe un arreglo asimétrico del tubo, como lo muestra la flecha.<sup>10</sup>*



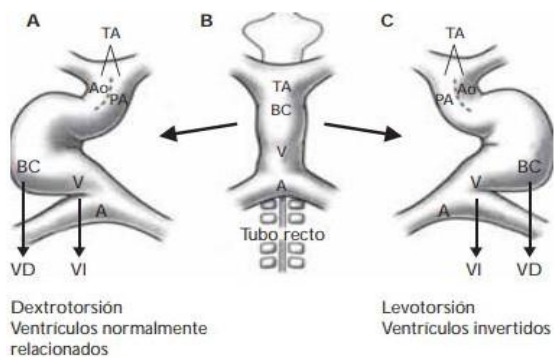
*Figura 3. La imagen muestra un embrión en estadio Carnegie 10 a los 22 días, con somitas, a través de la parte ventricular del tubo cardíaco. En esta fase el tubo se apoya en el mesocardio dentro de la cavidad pericárdica (ver flechas).<sup>11</sup>*

La recién formada protuberancia del tubo cardíaco en la cavidad pericárdica (Figura 2), se adhiere a la pared dorsal por un pliegue de tejido: el mesodermo dorsal (Figura 3), el que es un derivado del mesodermo esplacnopleural del intestino anterior.

Estos grupos de células angiogénicas se aglutinan para generar los tubos endocárdicos derecho e izquierdo y cada tubo continúa su desarrollo hacia el cráneo con una aorta dorsal como tracto de salida y caudalmente con una vena vitelo-umbilical como tracto de entrada; eventualmente éstos se rompen dejando el tubo cardíaco suspendido en la cavidad pericárdica, anclada cranealmente en la aorta dorsal y caudalmente por las venas vitelo-umbilicales.

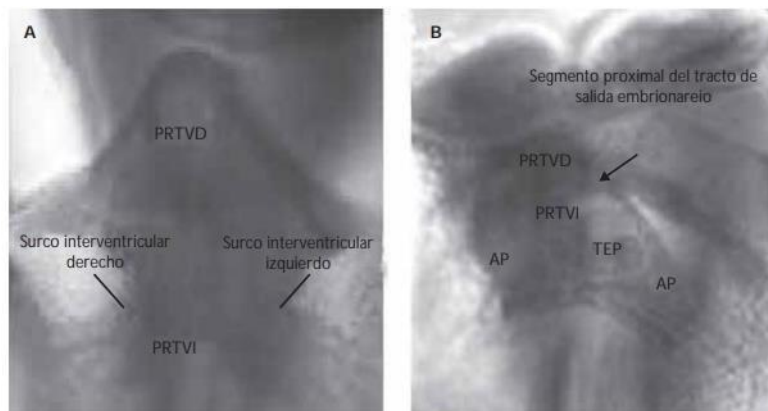
4. La fase de «tubo recto del corazón» (o pretorsión) se desarrolla a partir del vigésimo día (Figura 4B) y los latidos cardiacos probablemente comienzan en esta fase o después de ésta, en la etapa temprana de la dextro o levo-torsión (Figura 4A y 4C).

5. Formación del «bucle» cardiaco normal a la derecha en su forma dextro, anormal a la izquierda en su forma Levo, empieza a los 21 días de edad (Figura 4A y 4C).



**Figura 4.** Formación del bucle cardiaco. **A.** Dextro-rotación, con ventrículos en situ solitus (no invertido). **B.** Tubo del corazón recto o en fase de prebucle. **C.** Levo-torsión con inversión de los ventrículos (imagen en espejo).  
Lista de abreviaturas. A aurícula, Ao aorta, BC bulbus cordis, PA arteria pulmonar, TA tronco arterial, V ventriculo, VD ventriculo derecho, VI ventriculo izquierdo.

Durante el plegado lateral y craneal del embrión los tubos se ubican en la cavidad torácica y esto da lugar a ambos se acerquen entre sí, a la vez que se inicia su fusión en dirección caudo-craneal y alrededor del día 21 se fusionan totalmente (Figuras 5 ).

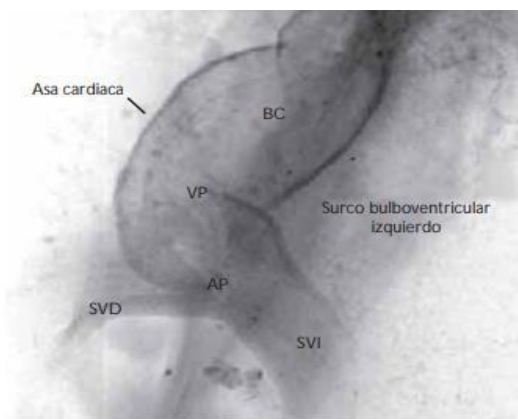


Lista de abreviaturas. AP: Atrios primitivos, PRTVD: Primordio de la región trabeculada del ventriculo anatómicamente derecho, PRTVI: Primordio de la región trabeculada del ventriculo anatómicamente izquierdo, TEP: Tracto de entrada primitivo.

**Figura 5. A.** Tubo cardiaco recto, vista frontal. Note que sólo están presentes dos primordios. **B.** Asa en C en vista frontal. Ya existen cinco primordios. La flecha indica el surco profundo de la curvatura menor del asa que separa las regiones trabeculadas de los ventriculos.

Es así como al protruir en la cavidad se convierte en una capa de miocardio, una capa de matriz acelular (gelatina cardiaca) separa el miocardio y el tubo cardiaco endotelial. Es así como el tubo cardiaco recién formado (Figura 8) se divide de abajo hacia arriba en las siguientes regiones:

- Seno venoso: que consiste en los cuernos izquierdo y derecho.
- Atrios primitivos: las que se fusionan más tarde para formar el atrio común.
- Surco atrio-ventricular: que divide la atrio y el ventrículo primitivo.
- Ventrículo primitivo: que se expande para convertirse en el ventrículo izquierdo.
- Surco interventricular: que divide el ventrículo primitivo y el bulbus cordis.
- Bulbus cordis: que a su vez puede dividirse en:
  - Bulbus cordis, que es la parte proximal que forma el ventrículo derecho.
  - Conus cordis.
  - Tronco arterial.
  - Saco aórtico (Figura 8) (Cuadro 4).



**Figura 8.** Microscopio de luz (10x) de embrión mostrando el asa cardiaca a los 22 días del desarrollo, que muestra el plano frontal y los que serán ventrículos: BC bulbus cordis, VP ventriculo primitivo, AP aurícula primitiva, SVD seno venoso derecho, SVI seno venoso izquierdo.<sup>13</sup>

**Cuadro 4.** Desarrollo cardiovascular a la tercera semana.

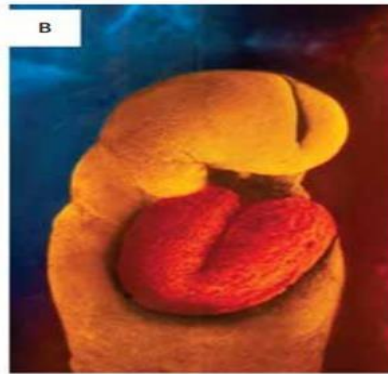
Días	Longitud	Evento
16-17	Presomita	Grupos de células cardiogénicas se colocan en la placa cardiogénica
18-20	Presomita	Se forman los dos tubos endocárdicos y se empiezan a acercar entre ellos
21-22	1.8 mm 2 somitas	Los dos tubos endocárdicos se fusionan para formar un tubo cardiaco único. El tubo cardiaco entra a la región torácica por flexión cefálica y lateral



Cuarta semana de vida.

El desarrollo cardiovascular entre los días 22 a 28 se caracteriza por:

1. Haber concluido la formación del bucle cardiaco con torsión a la derecha (horizonte XI).
2. Comenzar el desarrollo morfológico del ventrículo izquierdo y derecho (horizonte XIII).
3. Inicio de la circulación.
4. He iniciar el desarrollo del septo cardiovascular.
5. Principiar el desarrollo de los arcos aórticos (Figura 9).



*Figura 9. A. A los 24 días el embrión mide 4 mm y está implantado firmemente en la pared del útero. Su forma recuerda a un caballito de mar y el pequeño corazón se extiende casi hasta la cabeza B. Aspecto del corazón de un embrión de 24 días, cuando ya late rápido y de manera rítmica.<sup>11</sup>*

## PARTICIÓN ATRIAL

Cuando el tubo cardíaco forma el asa bulbo-ventricular, se fusionan los dos atrios primitivos formando una sola y se ubica en sentido craneal hacia el ventrículo primitivo y dorsal: en el bulbus cordis.

Por otra parte el tronco arterial se sitúa en el techo de la aurícula común, dando lugar a una depresión donde se va a producir la septación atrial.

La partición del atrio con la aparición del septum primum en el día 28, se origina una cresta de tejido que crece a partir de la pared dorsal de la aurícula, hacia

los cojinetes endocárdicos: formando el ostium primum (apertura) por el borde libre del septum primum.

Antes de que el septum primum se fusione con los cojinetes endocárdicos, aparecen perforaciones en la parte alta de éste; estas perforaciones se unen para formar el ostium secundum y a diferencia del septum primum, el septum secundum no se fusiona con los cojinetes endocárdicos.

Es así como su borde libre constituye el foramen oval.

La válvula venosa izquierda y el septum spurium, situado en la pared dorsal del atrio derecho, se fusionan con el septum secundum a medida en que crece el embrión. (Cuadro 5)

**Cuadro 5.** Desarrollo cardiovascular en la semana cuatro.

Día	Longitud	Evento
22	2 mm 4 somitas	Los dos tubos endocárdicos se han fusionado por completo, formando el tubo cardiaco único. El corazón inicia su latido y el mesodermo esplancno-pleural cubre el tubo cardiaco formando la cavidad pericárdica
23	2.2-2.5 mm 7/8 somitas	El tubo cardiaco crece rápidamente, obligando a envolverse a sí mismo
24	14 somitas	La unión seno-auricular localizada al centro, se desvía a la derecha y aparecen perforaciones en el mesocardio dorsal
25-28	3.2-5 mm	Se forma el asa bulbo-ventricular y aparece el <i>septum primum</i>
28	5 mm 16 somitas	El <i>septum</i> ventricular aparece como un pequeño borde en el piso del ventrículo común. El ventrículo empieza a dilatarse. Una arteria pulmonar única crece de la pared dorsal externa de la aurícula izquierda y emergen los cojinetes endocárdicos



## Quinta semana de la vida

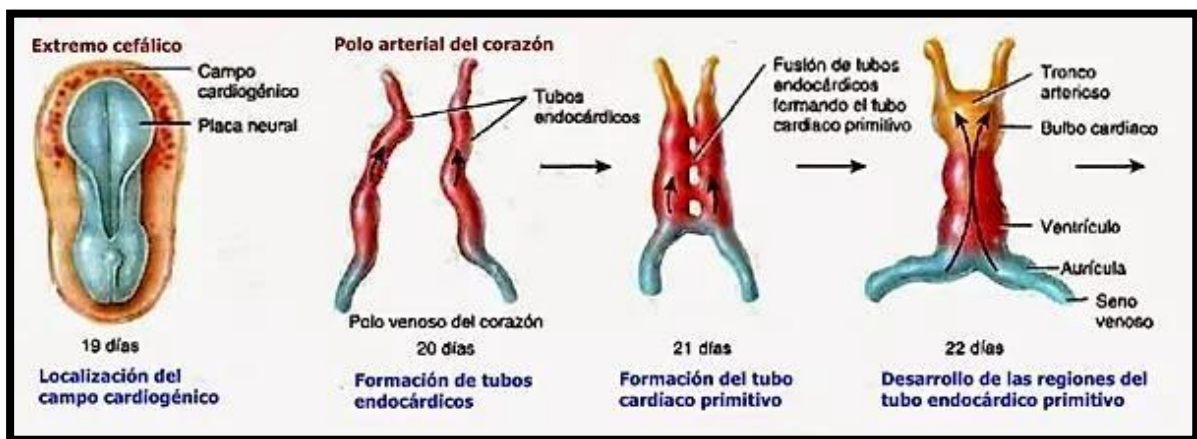
En esta etapa (entre los 29 y 35 días) el desarrollo cardiovascular puede resumirse de la siguiente manera:

1. Los ventrículos izquierdo y derecho y el tabique ventricular, continúan su crecimiento y desarrollo.
2. Existe una aproximación de la aorta al foramen interventricular, la válvula mitral y el ventrículo izquierdo.
3. Ocurre la separación de la aorta ascendente y arteria pulmonar principal (horizonte XVIa, días 32-33).
4. Se logra ya la separación de las válvulas mitral y tricúspide (horizonte XVII, 34-36 días).
5. Se amplía el ventrículo derecho.
6. Se asocia con la ampliación ventricular derecha que el tabique ventricular muscular se mueva de derecha a izquierda, debajo del canal AV.
7. La válvula tricúspide se abre en el ventrículo derecho (horizonte XVII).
8. El ostium primum está cerrado por el tejido de los cojines endocárdicos del canal AV, con lo que se separan las aurículas.
9. El ápex ventricular rota horizontalmente a la izquierda.
10. Desde los días 30 a 36, la válvula pulmonar se mueve desde la parte posterior y a la izquierda de la válvula aórtica en desarrollo (30-32 días, horizonte XV) a una posición al lado y a la izquierda de la válvula aórtica (días 32-33, horizonte, XVIa), después se ubica algo anterior y a la izquierda de la válvula aórtica (días 33-34, horizonte XVIb) para finalmente situarse en su posición normal anterior y a la izquierda de la válvula aórtica (días 34-36, horizonte XVII).

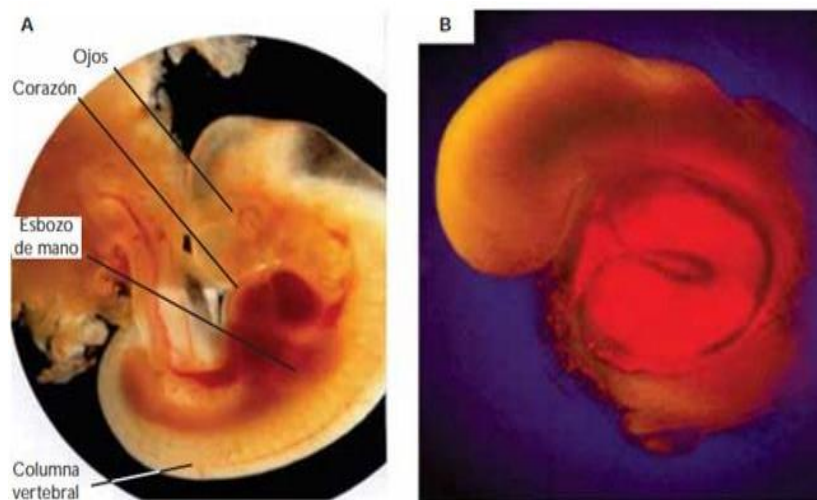
Aunque la separación cardiovascular está casi concluida aún es patente el foramen interventricular (Cuadro 6).

**Cuadro 6.** Detalle del desarrollo cardiovascular a la quinta semana.

Día	Longitud (mm)	Evento
29	6-7	Aparece el brote troncal
30/31		Surgen perforaciones en el <i>septum primum</i>
32/33	9	El reborde bulbo-ventricular inicia su receso. El canal AV semeja a un de «hueso de perro». El <i>ostium secundum</i> se forma por el borde libre del <i>septum primum</i> . La unión seno-auricular se mueve completamente a la derecha



Al finalizar la quinta semana, están presentes los arcos aórtico 3, 4 y 6, el conducto arterioso y la aorta dorsal están intactas; sin embargo las células de la cresta neural siguen contribuyendo al desarrollo del infundíbulo, las grandes arterias y sus ramas (Figura 11).



**Figura 11.** A. Embrión a las cinco semanas en donde el pequeño cuerpo es bastante transparente. Se distingue la cabeza y la cola, el corazón, la columna vertebral y los brotes de las manos. B. Otra vista de un embrión a los 35 días en donde se aprecia el gran tamaño del corazón.<sup>11</sup>

## CORAZÓN

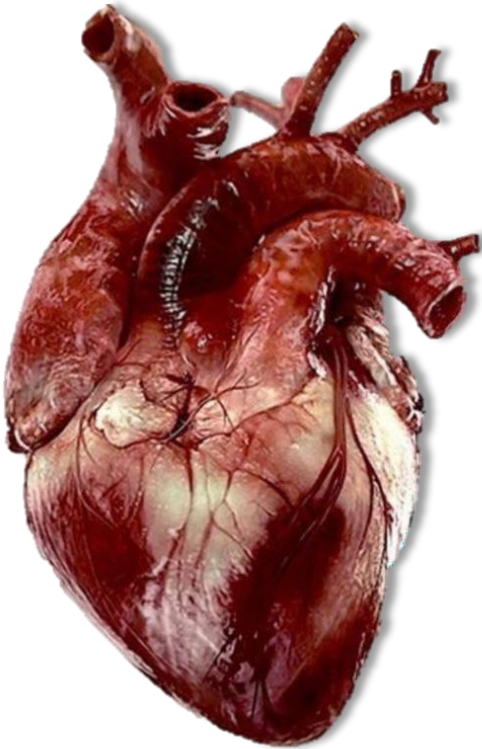
El corazón está compuesto por dos mitades diferenciadas, por lo cual se describen un "corazón derecho" y un "corazón izquierdo". En cada una de estas mitades hay dos cavidades: un atrio y un ventrículo. Mientras que el corazón derecho y el corazón izquierdo están separados por un tabique, cada uno de los atrios comunica con el ventrículo correspondiente por un orificio provisto de válvulas que aseguran, en cada mitad del corazón, una circulación sanguínea en sentido único. A los atrios llegan las venas, de los ventrículos parten las arterias.

El corazón es un músculo hueco que circunscribe cavidades en las cuales circula la sangre. Cuando se relaja (diástole), atrae hacia sí la sangre que circula en las venas.

Cuando se contrae (sístole) expulsa la sangre hacia las arterias: aorta o tronco pulmonar. Está formado por un músculo con propiedades particulares, el miocardio, tapizado interiormente por el endocardio y exteriormente por el epicardio. El corazón está rodeado por el pericardio, conjunto fibroso que lo separa de los órganos vecinos.

## Generalidades

El corazón está situado en el tórax, detrás de la pared esternocondrocostal, en la parte inferior del mediastino



El mediastino es una región que se encuentra situada profundamente en el tórax, entre las regiones pleuropulmonares derecha e izquierda.

Está limitado: por delante, por la cara posterior del esternón, de los cartílagos costales y de los espacios intercondrales; por detrás, por la cara anterior de la columna vertebral desde T1 hasta L1; a los lados, por las pleuras, porciones mediastínicas, derecha e izquierda; por abajo, por la porción mediana del diafragma; por arriba, por el orificio torácico superior, a través del cual se comunica con los diferentes planos del cuello.

Se le divide, desde un plano horizontal, que va desde el ángulo esternal hasta la cara inferior de la 4ª vértebra torácica, separando un mediastino superior de un mediastino inferior.

La presencia del corazón en el mediastino inferior permite diferenciar:

Un mediastino anterior, entre el cuerpo del esternón y el pericardio.

Un mediastino medio, que contiene el pericardio, el corazón y las estructuras ubicadas por delante del plano de la bifurcación traqueal y por detrás del mediastino anterior.

Un mediastino posterior, ubicado entre la división traqueal y la columna vertebral.

El corazón se encuentra entre ambos pulmones, rodeados por sus pleuras, por encima del diafragma, delante de la columna vertebral. Se proyecta en el segmento comprendido entre la 4ª y la 8ª apófisis espinosa de las vértebras torácicas (vértebras cardíacas). Situado en la línea mediana, se desarrolla sobre todo a la izquierda de esta línea y ligera mente hacia la derecha. Lo mantienen en su situación los grandes vasos que llegan a él o que de él parten. Abajo, las conexiones entre la vena cava inferior y el diafragma constituyen un elemento de fijación importante. Por intermedio del pericardio está unido a las diferentes estructuras de la pared torácica o del mediastino.

En el interior del pericardio, el corazón está libre, pero mantenido en su posición por su continuidad con los grandes vasos y además, por el pericardio fibroso y por las inserciones diafragmáticas de éste. Los derrames de sangre o de otros líquidos (o aire) en el interior del tórax ocasionan el desplazamiento en masa del corazón y del pericardio, siguiendo los movimientos del mediastino.

### **Forma y orientación**

Se considera el corazón fijado y mantenido en su lugar (in situ) dentro del tórax por los grandes vasos. Tiene la forma de un cono o una pirámide. En él pueden reconocerse: Una base, dirigida hacia atrás, arriba y algo a la derecha.

Un vértice o punta (ápex), situado adelante y a la izquierda. La línea que une el vértice del corazón al centro de su base está orientada de abajo hacia arriba y de adelante hacia atrás. El eje general del corazón se acerca más a la horizontal que a la vertical. En este caso se trata del tipo más frecuente: oblicuo.

## **Características Macroscópicas**

El corazón vivo está animado por contracciones enérgicas. Su tejido muscular varía del rosado al rojo oscuro. En su superficie, importantes cúmulos de tejido adiposo se ubican en los surcos del órgano. Su consistencia es variable: en las aurículas, que son delgadas, el corazón aparece blando. Los ventrículos son más resistentes, más elásticos, sobre todo el izquierdo. El corazón es duro durante su período de contracción (sístole). Está más blando y distendido durante la relajación ventricular (diástole). Su consistencia corazón varía también con la edad, con la magnitud del volumen sanguíneo en su interior, así como con ciertas enfermedades que la aumentan o la disminuyen.

El volumen y el peso varían de acuerdo con el sexo y con la edad: el corazón del hombre es más voluminoso que el de la mujer. Al nacer, pesa aproximadamente 25 g; a los 10 años, entre 100 y 125 g y en el adulto entre 200 y 250 g. Este peso aumenta con la talla y con la capacidad torácica. El volumen depende del trabajo muscular y de los esfuerzos físicos a los que el individuo está sometido; de modo semejante a los músculos estriados de la vida de relación, el esfuerzo produce un aumento de su volumen debido a la hipertrofia del miocardio: el "corazón grande de los deportistas" no es un corazón distendido ni fatigado sino, por el contrario, un órgano más robusto y mejor adaptado al esfuerzo. El volumen del corazón aumenta durante el embarazo y disminuye después del parto.

Su capacidad interesa menos que el gasto de sangre a través de las cavidades cardíacas. El gasto cardíaco es el volumen de sangre que el corazón bombea por minuto. El gasto de las cavidades izquierdas debe ser igual al de las cavidades derechas. Si el gasto del corazón derecho es superior al gasto del corazón izquierdo se produce una estasis sanguínea (estancamiento) entre el corazón derecho y el corazón izquierdo, es decir, en los pulmones, lo que causa un edema pulmonar.

## **Estructura y función del corazón**

### Pericardio

Pericardio (peri significa "alrededor", cardium significa "corazón"), que es la membrana que rodea al corazón y protege válvulas, en relación con las cámaras, las arterias y venas cardíacas que llevan la sangre al tejido del corazón. Esta impide que el corazón se desplace de su posición en el mediastino, al mismo tiempo que permite libertad de movimientos suficiente para su contracción rápida y fuerte. El pericardio consta de dos partes principales, el pericardio fibroso y el seroso.

El pericardio fibroso o parietal es el superficial y se compone de tejido conectivo denso e irregular resistente. Previene estiramiento excesivo del corazón, lo protege y lo fija al mediastino.

El pericardio seroso o visceral que es la porción profunda y se trata de una membrana más delgada y delicada que forma una doble capa alrededor del corazón. La capa parietal externa del pericardio seroso se fusiona con el pericardio fibroso. Su capa visceral interna, también llamada epicardio, se inserta en la superficie del corazón.

Entre estas dos capas, esta es una delgada película de líquido seroso. Este líquido pericardio es una secreción resbalosa de las células pericárdicas que reduce la fricción entre las membranas resultante de los movimientos cardíacos.

El espacio que contiene los pocos mililitros del líquido pericárdico es la cavidad pericárdica. Se llama pericarditis a la inflamación del pericardio.

## Capas de la pared cardiaca

La pared del corazón se forma con tres capas: epicardio (la externa), miocardio (intermedia) y endocardio (interna). El epicardio externo, también llamado capa visceral del pericardio seroso, es la externa, transparente y delgada de la pared cardiaca. Se compone de mesotelio y tejido conectivo delgado, que confiere textura lisa y resbaladiza a la superficie externa del corazón.

El miocardio (mios, músculo, cardium, corazón) o capa intermedia, también llamado músculo cardiaco, es la capa muscular del corazón y consta de haces entrelazados de fibras musculares cardiacas. Esta capa explica la capacidad del corazón para contraerse.

El endocardio (endo, interno, cardium, corazón) reviste las cavidades del corazón, cubre las válvulas y se continua con la membrana de revestimiento de los grandes vasos sanguíneos.

## Cavidades del corazón

El corazón está dividido en mitades derecha e izquierda por una pared de tejido, o tabique, que recorre toda su longitud. Cada mitad se subdivide en dos cámaras. Las cámaras superiores de ambos lados reciben el nombre de atrios (vestíbulo de entrada); y las cámaras inferiores, las mayores, se llaman ventrículos (vientre o cavidad). Cada orejuela incrementa levemente la capacidad del atrio, de modo que ésta reciba un mayor volumen de sangre. La superficie del corazón presenta surcos, que contiene los vasos coronarios y una cantidad variable de grasa.



## Atrio derecho

Es una cámara de paredes delgadas que recibe la sangre de todas las partes de cuerpo, excepto de los pulmones. Tres grandes venas desembocan en ella: la vena cava superior, que trae la sangre venosa de la porción alta del cuerpo; la cava inferior, que trae sangre venosa de la porción baja del cuerpo, el seno coronario, que drena la sangre del corazón mismo. El atrio derecha bombea la sangre venosa desoxigenada (azulosa) hacia el ventrículo derecho. Sus paredes anterior y posterior difieren mucho entre sí. La posterior es lisa mientras que la anterior es rugosa, por la presencia de rebordes musculares, los músculos pectíneos, que se extienden en el interior del atrio. Entre los dos atrios esta una división fina, el tabique inter-atrial. Esta presenta una depresión oval prominente, la fosa oval, que es el residuo del agujero oval. La sangre fluye del atrio derecho al ventrículo derecho por la válvula tricúspide, llamada así porque consta de tres cúspides.

## Ventrículo derecho

Forma parte de la cámara anterior del corazón. Su interior contiene una serie de rebordes, que se forman con las asas de fibras miocárdicas, el trabeculado, algunas de las cuales contienen la mayor parte del sistema de conducción e impulsos nerviosos del corazón. Las cúspides de la válvula tricúspide están conectadas entre sí por las cuerdas tendinosas que a su vez lo están con trabéculas carnosas cónicas, los músculos papilares.

El tabique interventricular es la división que separa el ventrículo derecho del izquierdo. La sangre fluye del ventrículo derecho a través de la válvula semilunar pulmonar a una gran arteria, el tronco de la arteria pulmonar, que se divide en arterias pulmonares derecha e izquierda. Esta cámara debe ser potente para impulsar la sangre a través de los miles de capilares de los pulmones y de regreso hacia la aurícula izquierda del corazón.

## Atrio izquierdo

Esta forma gran parte de la base de corazón. Recibe la sangre ya oxigenada, procedente de los pulmones, a través de las cuatro venas pulmonares. Después de ser recibida es esta cámara, la sangre es bombeada hacia el ventrículo izquierdo, Sus dos caras, posterior y anterior son lisas. La sangre pasa de esta cavidad al ventrículo izquierdo por la válvula mitral, que tiene sólo dos cúspides.

## Ventrículo izquierdo

Es la cámara más muscular. Sus paredes son tres veces más gruesas que las del ventrículo derecho.

Con su potente bombeo, esta cámara impulsa la sangre por la aorta a todo el sistema.

La válvula que conecta el ventrículo izquierdo con la arteria aorta se llama válvula aórtica. Por él circula sangre oxigenada.

## Válvulas

Las cuatro válvulas cardiacas son estructuras membranosas diseñadas para evitar el reflujo (en la dirección equivocada) de sangre durante en el ciclo de bombeo del corazón. Hay dos tipos de válvulas: las atrio-ventriculares y semilunares.

Las válvulas atrio-ventriculares son estructuras delgadas, a manera de hojas, entre las aurículas y los ventrículos. Evitan el reflujo de los ventrículos hacia los atrios durante el periodo en que los primeros están bombeando (contrayéndose). Entre el atrio y el ventrículo derecho está la válvula tricúspide, llamada así por estar formada por tres valvas (o cúspides) de forma irregular, constituidas principalmente por tejido fibroso. El orificio entre el atrio y el ventrículo Izquierdos están ocupados por la válvula mitral o bicúspide, que se

debe su nombre a sus dos valvas. Esta válvula es más fuerte y gruesa, ya que el ventrículo izquierdo es el de mayor potencial de bombeo.

La sangre es impulsada a través de las válvula tricúspide y mitral cuando se contraen los atrios.

Al contraerse los ventrículos, estas válvulas se cierran y resisten cualquier presión de la sangre que podría hacerlas abrirse a los atrios.

Las válvulas semilunares (en forma de media luna) están formadas por estructuras a manera de bolsas insertadas en los puntos en que la arteria pulmonar y aorta abandonan los ventrículos. La válvula pulmonar ocupa un orificio entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar (que se dirige al pulmón), la válvula aortica resguarda el orificio entre el ventrículo izquierdo y la aorta.

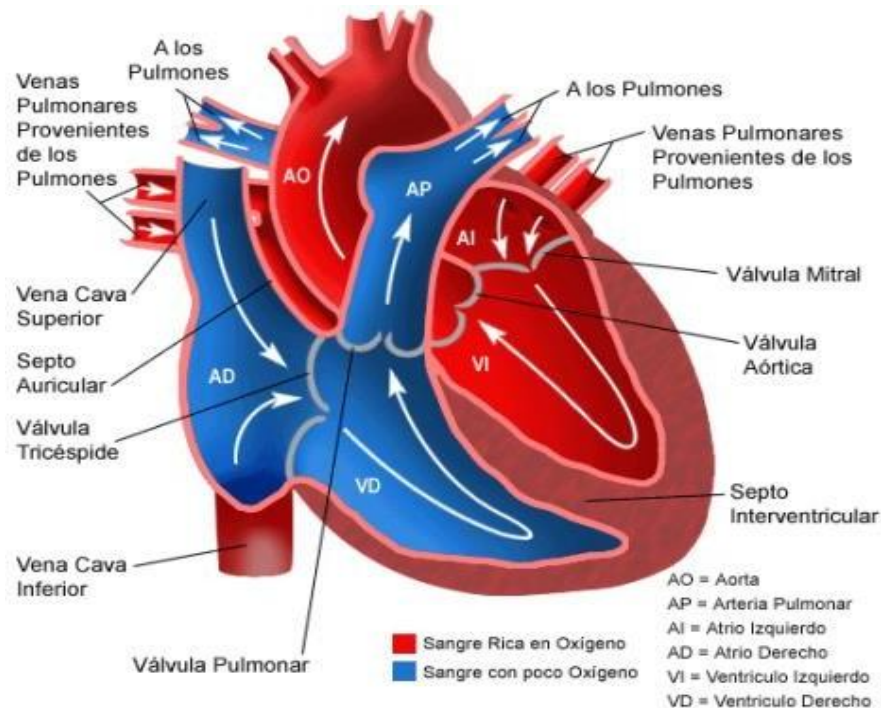
### **Esquema general de la circulación de la sangre**

William Harvey (1628) fue quien descubrió que la sangre circula en el organismo a partir del ventrículo izquierdo. Su contracción impulsa la sangre arterial a la aorta y a partir de ésta se reparte en todo el resto del cuerpo. En los diferentes órganos y en los capilares se establecen intercambios fisicoquímicos que aseguran la vida de los diferentes tejidos. El resultado de estos intercambios es transportado por la sangre de los capilares. Ésta es recogida por las venas que la conducen al atrio derecho, por intermedio de las venas cavas superior e inferior. Del atrio derecho la sangre pasa al ventrículo derecho, que impulsa por su contracción, la sangre utilizada al tronco pulmonar y de allí a los dos pulmones. En los pulmones, la sangre venosa sufre una transformación en el curso de la cual se elimina al exterior el anhídrido carbónico y se enriquece en oxígeno.

La sangre así oxigenada, sangre arterial, vuelve al corazón por las venas pulmonares que terminan en el atrio izquierdo. Del atrio izquierdo la sangre

arterial pasa al ventrículo izquierdo: queda así cerrado el circuito sanguíneo. Se opone así el corazón derecho, que contiene sangre venosa, la cual envía a los pulmones, al corazón izquierdo que recibe sangre arterial, la que reparte en el resto del cuerpo.

La sangre circula en los vasos "con sentido único": se aleja del corazón en las arterias y se dirige hacia él en las venas. En el corazón mismo, motor de la circulación sanguínea, el curso de la sangre está guiado por las válvulas Atrio-ventriculares: éstas se oponen al reflujó de la sangre desde los ventrículos hacia los atrios. Las válvulas pulmonar y aórtica evitan el reflujó de la sangre desde de las arterias (pulmonar y aorta) hacia los ventrículos.



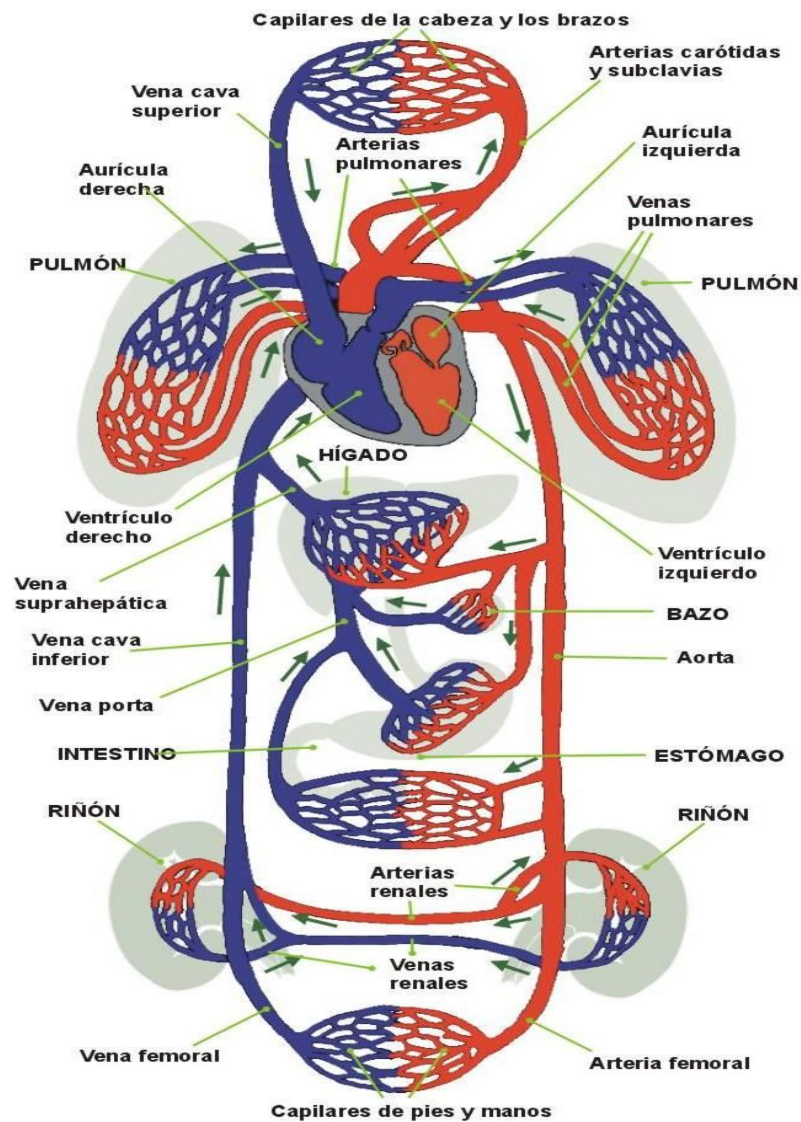
[https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSdEXXGoXlhS5s4CZtbhplW09bTOf3FhdE-A&usqp=CAU&fbclid=IwAR267TD0-4Fz2YCTH7FvP4L\\_mDnjauuDK3XG1v1MRVkuX3QEE5Wm8CCOio](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn%3AANd9GcSdEXXGoXlhS5s4CZtbhplW09bTOf3FhdE-A&usqp=CAU&fbclid=IwAR267TD0-4Fz2YCTH7FvP4L_mDnjauuDK3XG1v1MRVkuX3QEE5Wm8CCOio)

Se distinguen, por lo tanto:

La gran circulación, general o sistémica, que comprende: el ventrículo izquierdo, la aorta y todas las arterias que de ella se originan, los capilares y las venas que conducen la sangre al atrio derecho. En esta circulación, desembocan los vasos linfáticos: el conducto torácico hacia región izquierda y el conducto linfático derecho a la derecha.

La circulación menor o circulación pulmonar, incluye: el ventrículo derecho, la arteria pulmonar y sus ramas, los capilares pulmonares, las venas pulmonares y el atrio izquierdo. En esta circulación, las arterias contienen sangre carboxigenada y las venas, sangre oxigenada: es lo contrario de lo que sucede en la circulación sistémica.

### Circulacion General



<http://www.aula2005.com/html/cn3eso/09circulatorio/circulatgran3es.jpg>

## **Riñón**

### Topografía y relaciones

Los riñones están situados en las fosas lumbares, a los lados de la 12ª vértebra torácica y de las dos primeras vértebras lumbares, detrás del peritoneo. El hilio del riñón y la pelvis renal corresponden al espacio que separa la apófisis transversa de la 1ª y de la 2ª vértebra lumbar. Su orientación es tal que el eje mayor es oblicuo hacia abajo y lateralmente. Las extremidades superiores se encuentran más próximas entre sí que las inferiores. Sus caras están orientadas, la anterior hacia adelante y lateralmente, la posterior, hacia atrás y medialmente. El riñón derecho está algo más abajo que el izquierdo: la diferencia de altura es de media vértebra.

### Configuración externa

El riñón (ren) tiene la forma de una semilla de haba (alubia, judía o poroto), cuyo hilio está orientado medialmente. Su consistencia es firme y su coloración en el ser vivo, rojoviolácea. En él se describen dos caras, dos bordes y dos extremidades.

### Caras

La cara anterior es lisa, algo abollonada, convexa en el sentido vertical y transversal. Está ubicada en dirección anterolateral. La cara posterior es casi plana.

### Bordes

El borde lateral, convexo, reúne a las dos caras en una curva regular.

El borde medial, cóncavo, está interrumpido por el hilio del riñón, limitado por dos salientes, superior e inferior, que corresponden a las extremidades superior e inferior del órgano; por un borde anterior, oblicuo abajo y en sentido medial; y un borde posterior, oblicuo abajo y lateralmente.

Entre esos bordes se encuentra el seno renal: excavación romboidal limitada por el parénquima renal, ocupada por las vías excretoras, los elementos vasculonerviosos de la raíz y el tejido adiposo.

Extremidades (polos)

La extremidad superior es ancha, redondeada, algo inclinada en sentido medial. La extremidad inferior es más alargada y más vertical. Cada riñón mide de 10 a 12 cm de alto, 5 a 8 cm de ancho y 3 a 5 cm de espesor, en el adulto. El peso es de 170 g término medio. El volumen de ambos riñones es sensiblemente igual.

## **Fisiología del riñón**

Formación de la orina por los riñones:

### I. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control

La mayoría de las personas saben que los riñones tienen una función importante: eliminar del cuerpo los materiales de desecho que se han ingerido o que ha producido el metabolismo. Una segunda función que es especialmente crítica es controlar el volumen y la composición de los líquidos corporales. En lo que respecta al agua y casi todos los electrolitos del cuerpo, el equilibrio entre los ingresos (debidos a la ingestión y a la producción metabólica) y las salidas (debidas a la excreción o al consumo metabólico) lo mantienen en gran medida los riñones. Esta función reguladora de los riñones mantiene el ambiente celular estable necesario para que las células desempeñen sus diversas actividades.

Los riñones realizan sus funciones más importantes filtrando el plasma y eliminando sustancias del filtrado con una intensidad variable, dependiendo de las necesidades del cuerpo. Finalmente, los riñones filtran las sustancias no deseadas del filtrado (y por tanto del cuerpo) excretándolas a la orina mientras devuelven las sustancias necesarias de nuevo a la sangre.

La excreción renal, es importante saber que los riñones ejercen múltiples funciones, incluidas las siguientes:

- Excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas.
  - Regulación de los equilibrios hídricos y electrolítico.
  - Regulación de la osmolalidad del líquido corporal y de las concentraciones de electrolitos.
  - Regulación de la presión arterial.
  - Regulación del equilibrio ácido base.
  - Secreción, metabolismo y excreción de hormonas.
  - Gluconeogenia.
- Excreción de productos metabólicos de desecho, sustancias químicas extrañas, fármacos y metabolitos de hormonas.

Los riñones son los principales medios de eliminación de los productos de desecho del metabolismo que ya no necesita el cuerpo. Estos productos son la urea (del metabolismo de los aminoácidos), la creatinina (de la creatina muscular), el ácido úrico (de los ácidos nucleicos), los productos finales del metabolismo de la hemoglobina (como la bilirrubina) y los metabolitos de varias hormonas. Estos productos de desecho deben eliminarse del cuerpo tan rápidamente como se producen.

Los riñones también eliminan la mayoría de las toxinas y otras sustancias extrañas que el cuerpo produce o ingiere, como los pesticidas, los fármacos y los aditivos alimentarios.



➤ Regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico.

Para el mantenimiento de la homeostasis, la excreción con su ingreso. Si los ingresos superan a la excreción, la cantidad de esa sustancia en el cuerpo aumentará. Si la ingestión es menor que la excreción, la cantidad de esa sustancia en el cuerpo se reducirá.

La ingestión de agua y de muchos electrolitos está gobernada sobre todo por los hábitos de bebida y comida de la persona, los riñones deben ajustar su excreción a su ingestión.

➤ Regulación del equilibrio ácido-base.

Los riñones contribuyen a la regulación ácido-base junto a los pulmones y los amortiguadores del líquido corporal mediante la excreción de ácidos y la regulación de los depósitos de amortiguadores en el líquido corporal. Los riñones son los únicos medios de eliminar ciertos tipos de ácidos, como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, que genera el metabolismo de las proteínas.

➤ Regulación de la producción de eritrocitos.

Los riñones secretan eritropoyetina, que estimula la producción de eritrocitos. Un estímulo importante para la secreción de eritropoyetina por los riñones es la hipoxia. Los riñones son responsables normalmente de la mayor parte de la eritropoyetina secretada a la circulación. En las personas con una nefropatía grave o en los que se han extirpado los riñones y están en hemodiálisis, aparece una anemia grave debido a la menor producción de eritropoyetina.

➤ Regulación de la producción de 1,25-dihidroxitamina D3.

Los riñones producen la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol), mediante la hidroxilación de esta vitamina en la posición «número 1». Calcitriol es esencial para el depósito normal

del calcio en el hueso y la reabsorción del calcio en el aparato digestivo. El calcitriol desempeña función importante en la regulación del calcio y del potasio.

➤ **Síntesis de glucosa.**

Los riñones sintetizan glucosa a partir de los aminoácidos y otros precursores durante el ayuno prolongado, un proceso denominado gluconeogenia. La capacidad de los riñones de añadir glucosa a la sangre durante períodos prolongados de ayuno rivaliza con la del hígado.

En las nefropatías crónicas o en la insuficiencia renal aguda, estas funciones homeostáticas se interrumpen y aparecen con rapidez anomalías intensas en los volúmenes del líquido corporal y en su composición. Ante una insuficiencia renal completa se acumulan en el cuerpo suficiente potasio, ácidos, líquido y otras sustancias como para causar la muerte en unos días, a no ser que se inicien intervenciones clínicas como la hemodiálisis para restablecer, al menos parcialmente, los equilibrios de los líquidos y los electrólitos corporales.

### **Organización general de los riñones y de la vía urinaria.**

Los riñones se disponen en la pared posterior del abdomen, fuera de la cavidad peritoneal. Cada riñón de un ser humano adulto normal pesa unos 150 gramos y tiene el tamaño aproximado de un puño cerrado. La cara medial de cada riñón contiene una región con una muesca, llamada hilio, por la que pasan la arteria y vena renales, los linfáticos, la inervación y el uréter, que transporta la orina final desde el riñón hasta la vejiga, donde se almacena hasta que se vacía. El riñón está rodeado de una cápsula fibrosa y tensa que protege sus estructuras internas delicadas.

Si se cortan los riñones de arriba abajo, las dos regiones principales que pueden verse son la corteza externa y la región interna denominada médula. La médula se divide en múltiples masas de tejido en forma de cono llamadas pirámides renales.

La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y la médula y termina en la papila, que se proyecta en el espacio de la pelvis renal, una continuación en forma de abanico de la porción superior del uréter.

El borde externo de la pelvis se divide en bolsas abiertas, llamadas cálices mayores, que se extienden hacia abajo y se dividen en los cálices menores, que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el uréter contienen elementos contráctiles que empujan la orina hacia la vejiga, donde se almacena hasta que se vacía en la micción.

### **Nefrón: Unidad fundamental del riñón.**

Cada riñón en el ser humano contiene alrededor de 1 millón de nefrones, cada uno capaz de formar orina. El riñón no puede regenerar nefrones nuevos. Por tanto, en la lesión, la enfermedad o el envejecimiento normal renal, hay una reducción gradual del número de nefrones.

Después de los 40 años, el número de nefrones funcionantes suele reducirse alrededor de un 10% cada 10 años de forma que a los 80 años muchas personas tienen un 40% menos de nefrones funcionantes que a los 40 años. Esta pérdida no pone en peligro la vida porque los cambios adaptativos en el resto de los nefrones les permiten excretar las cantidades adecuadas de agua, electrolitos y productos de desecho.

Cada nefrón contiene: 1) un penacho de capilares glomerulares llamado glomérulo, por el que se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre, 2) un túbulo largo en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su camino a la pelvis del riñón (véase figura 26-3).

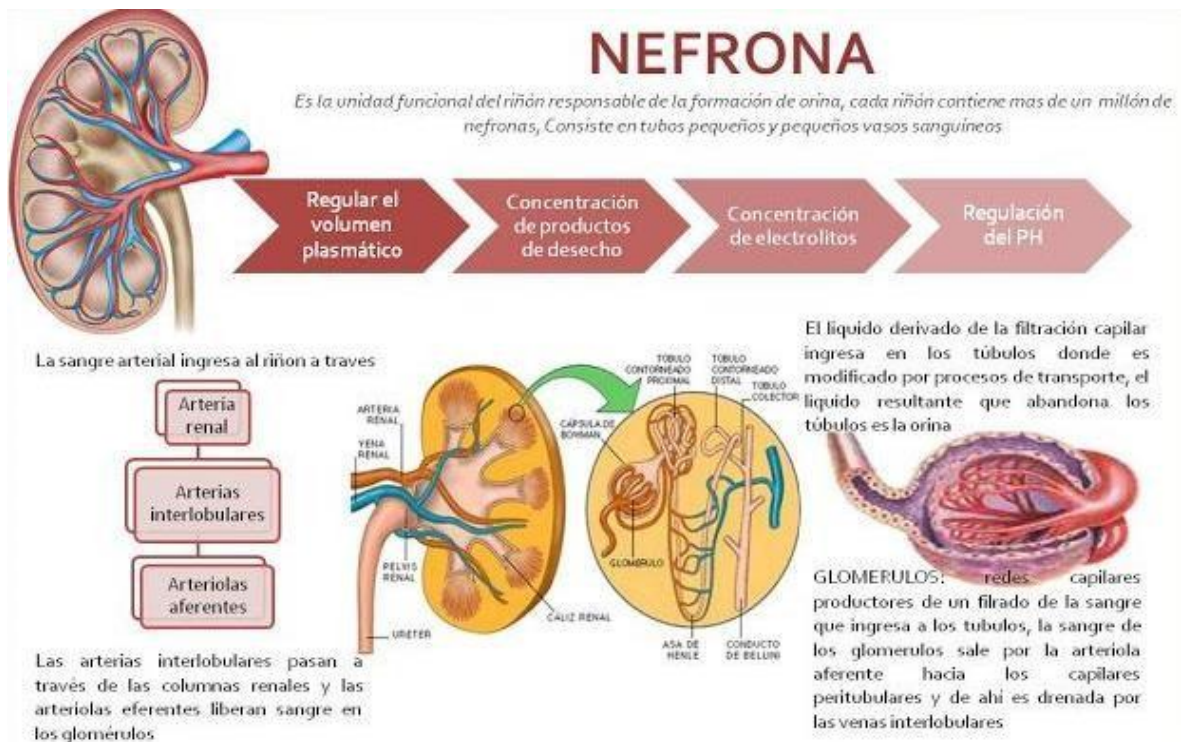


Figura 26-3

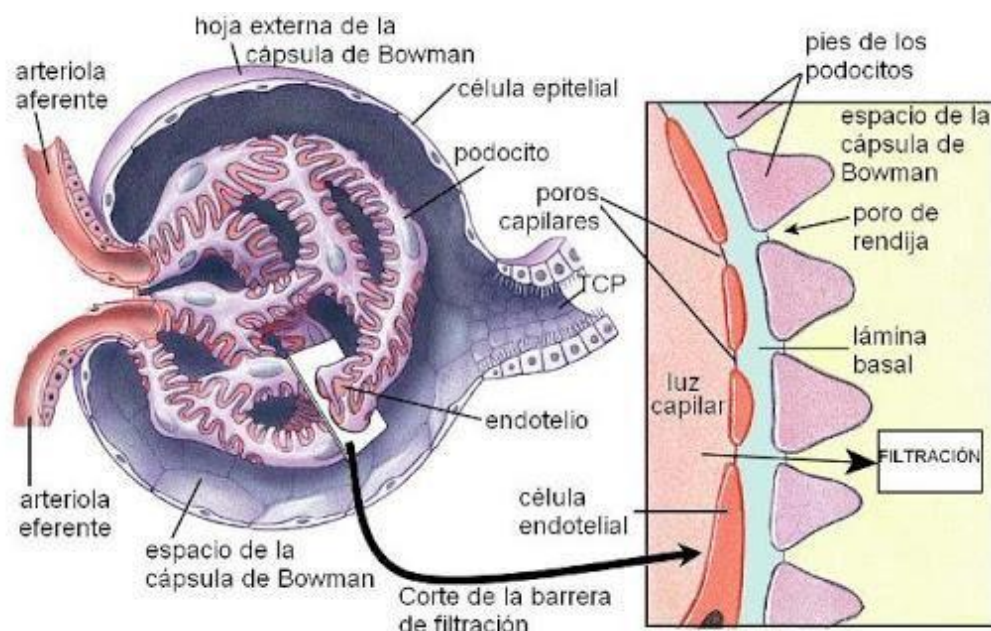
<https://i.pinimg.com/736x/da/f1/e3/daf1e3320738443aa782b237783d3d95.jpg>

El glomérulo contiene una red de capilares glomerulares que se ramifican y anastomosan que, comparados con otros capilares, tienen una presión hidrostática alta (de unos 60 mm Hg). Los capilares glomerulares están revestidos de células epiteliales y todo el glomérulo está cubierto por la cápsula glomerular. El líquido filtrado desde los capilares glomerulares fluye hacia la cápsula glomerular y después hacia el túbulo proximal, que se sitúa en la corteza renal.

Desde el túbulo proximal, el líquido fluye hacia el asa de Henle, que desciende hasta la médula renal. Cada asa consta de una rama descendente y otra ascendente. Las paredes de la rama descendente y el segmento inferior de la rama ascendente son muy finas y por tanto se denominan segmento fino del asa de Henle. Después de que la rama ascendente del asa ha vuelto a la corteza, su pared se engruesa mucho y se denomina segmento grueso del asa ascendente.

Al final de la rama ascendente gruesa hay un segmento corto, que es en realidad una placa situada en su pared conocida como mácula densa. Como diremos más adelante, la mácula densa es importante para controlar la función del nefrón.

Más allá de la mácula densa el líquido entra en el túbulo distal, que, como el túbulo proximal, se dispone en la corteza renal. A éste le sigue el túbulo conector y el túbulo colector cortical, que conduce al conducto colector principal. Las partes iniciales de 8 a 10 conductos colectores corticales se unen para formar un solo conducto colector mayor que discurre hacia abajo al interior de la médula y se convierte en el conducto colector medular. Los conductos colectores se funden para formar progresivamente conductos cada vez mayores que finalmente se vacían en la pelvis renal a través de las puntas de las papilas renales. En cada riñón hay unos 250 conductos colectores muy grandes y cada uno recoge la orina de unas 4000 nefrones.



[http://www.genomasur.com/BCH/BCH\\_libro/imagenesescap\\_15/9.JPG](http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/imagenesescap_15/9.JPG)

## **Eritrocitos, Anemia Y Policitemia (hematíes).**

La principal función de los eritrocitos, también conocidos como hematíes, es transportar hemoglobina, que a su vez transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos. En algunos animales inferiores, la hemoglobina circula como una proteína libre en el plasma, no encerrada en los eritrocitos. Cuando está libre en el plasma del ser humano, alrededor del 3% se filtra por la membrana capilar hacia el espacio tisular o a través de la membrana glomerular del riñón hacia el filtrado glomerular cada vez que la sangre pasa por los capilares. Luego, para que la hemoglobina permanezca en el torrente sanguíneo humano, debe estar localizada dentro de los Eritrocitos.

Los eritrocitos tienen otras funciones además del transporte de la hemoglobina. Por ejemplo, contienen una gran cantidad de anhidrasa carbónica, una enzima que cataliza la reacción reversible entre el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y el agua para formar ácido carbónico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), aumentando la velocidad de la reacción varios miles de veces. La rapidez de esta reacción posibilita que el agua de la sangre transporte enormes cantidades de  $\text{CO}_2$  en forma de ion bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) desde los tejidos a los pulmones, donde se convierte en  $\text{CO}_2$ , se expulsa a la atmósfera como un producto de desecho del organismo. La hemoglobina de las células es un excelente amortiguador ácido-base (igual que la mayoría de las proteínas), de manera que los eritrocitos son responsables de la mayor parte del poder amortiguador ácido-base de la sangre completa.

### **Forma y tamaño de los eritrocitos.**

Los eritrocitos, son discos bicóncavos que tienen un diámetro medio de unos 7,8 micrómetros y un espesor de 2,5 micrómetros en su punto más grueso y de 1 micrómetro o menos en el centro. El volumen medio del eritrocito es de 90-95 micrómetros cúbicos. Las formas de los eritrocitos pueden cambiar mucho a medida que las células son exprimidas a través de los capilares. En

realidad, el eritrocito es una «bolsa» que puede deformarse casi de cualquier forma. Además, debido a que la célula normal tiene un gran exceso de membrana para la cantidad de material que tiene dentro, la deformación no estira mucho la membrana y en consecuencia no rompe la célula como les ocurriría a otras muchas.

Concentración de eritrocitos en la sangre. En los varones normales, el número medio de eritrocitos por milímetro cúbico es de 5.200.000 ( $\pm 300.000$ ); en las mujeres normales es de 4.700.000 ( $+300.000$ ). Las personas que viven en altitudes elevadas tienen más eritrocitos.

Cantidad de hemoglobina en las células. Los eritrocitos tienen la capacidad de concentrar la hemoglobina en el líquido celular hasta unos 34 gramos por cada 100 mililitros de células. La concentración no aumenta por encima de este valor porque éste es el límite metabólico del mecanismo formador de la hemoglobina en la célula. Además, en las personas normales el porcentaje de hemoglobina es casi siempre cercano al máximo en cada célula. Pero cuando la formación de hemoglobina es deficiente, el porcentaje de hemoglobina en las células puede reducirse muy por debajo de este valor, el volumen del eritrocito puede también reducirse por la menor cantidad de hemoglobina que llena la célula. Cuando el hematocrito (el porcentaje de sangre que son células, normalmente del 40%-45%) y la cantidad de hemoglobina en cada célula son normales, la sangre completa de los varones contiene una media de 15 gramos de hemoglobina por 100 mililitros de células; en las mujeres contiene una media de 14 gramos por 100 mililitros.

## **Producción de eritrocitos.**

Principales lugares de producción de eritrocitos.

En las primeras semanas de la vida embrionaria, los eritrocitos nucleados se producen en el saco vitelino. Durante el segundo trimestre de gestación, el hígado es el principal órgano productor de eritrocitos, pero también se produce un número razonable en el bazo y en los ganglios linfáticos. Después, durante el último mes de gestación y tras el nacimiento, los eritrocitos se producen exclusivamente en la médula ósea. La médula ósea de casi todos los huesos produce eritrocitos hasta que una persona tiene 5 años. La médula de los huesos largos, excepto las porciones proximales de los húmeros las tibias, se hacen muy grasas y no producen más eritrocitos después de los 20 años. Más allá de esta edad, la mayoría de los eritrocitos continúa produciéndose en la médula de los huesos membranosos, como las vértebras, el esternón, las costillas y los ilíacos. Incluso en estos huesos, la médula ósea es menos productiva a medida que aumenta la edad.

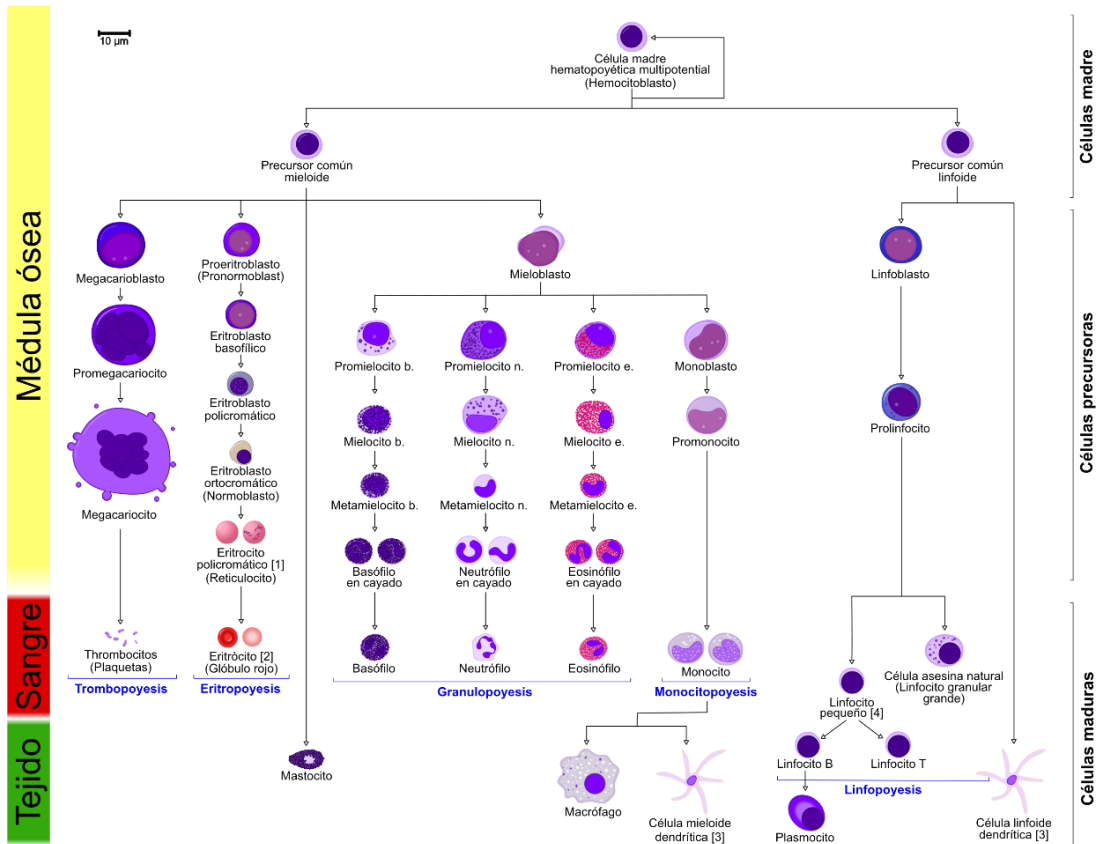
## **Génesis de los eritrocitos.**

Células precursoras hematopoyéticas pluripotenciales, inductores del crecimiento e inductores de la diferenciación.

Las células sanguíneas comienzan sus vidas en la médula ósea a partir de un solo tipo de célula llamado célula cursora hematopoyética pluripotencial, de la cual derivan todas las células de la sangre. A medida que se reproducen estas células, una pequeña parte de ellas permanece exactamente igual que las células pluripotenciales originales y se queda en la médula ósea para mantener el aporte, aunque su número disminuye con la edad. Las células en un estadio intermedio son muy parecidas a las células precursoras pluripotenciales, aunque ya estén comprometidas en una línea celular en particular y reciben el nombre de células precursoras comprometidas. Las



diferentes células precursoras comprometidas, cuando crecen en cultivos, producirán colonias de tipos especiales de células sanguíneas. Una célula precursora comprometida que produzca eritrocitos se llama unidad formadora de colonias de eritrocitos, se usa la abreviatura CFU-E para designarla.



[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e1/Hematopoyesis\\_%28human%29\\_diagram\\_es.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e1/Hematopoyesis_%28human%29_diagram_es.svg)

Además, las unidades formadoras de colonias que forman granulocitos y monocitos tienen la designación CFU-GM y así sucesivamente.

El crecimiento y reproducción de las diferentes células precursoras están controlados por múltiples proteínas llamadas inductores del crecimiento. Se han descrito cuatro inductores principales del crecimiento, cada uno con características diferentes. Uno de ellos, la interleucina 3, favorece el crecimiento y reproducción de casi todos los tipos diferentes de células

precursoras comprometidas, mientras que otros inducen el crecimiento sólo de tipos específicos.

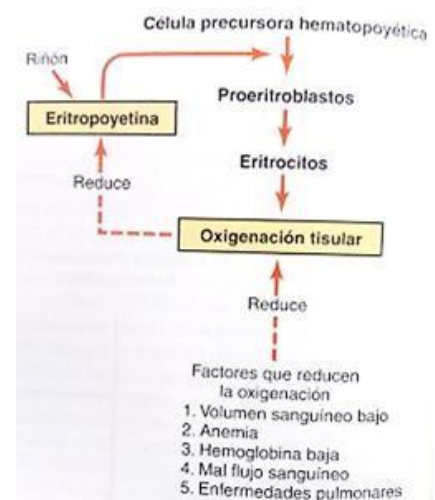
Los inductores del crecimiento favorecen el crecimiento de las células, pero no su diferenciación. Ésta es la función de otro grupo de proteínas llamadas inductores de la diferenciación. Cada una de ellas hace que un tipo de célula precursora comprometida se diferencie uno o más pasos hacia la célula sanguínea adulta final.

La formación de inductores del crecimiento y de inductores de la diferenciación está controlada por factores externos a la médula ósea. Por ejemplo, en el caso de los eritrocitos (hematíes), la exposición de la sangre a poco oxígeno durante un período largo induce el crecimiento, la diferenciación y la producción de un número mucho mayor de eritrocitos. En el caso de algunos leucocitos, las infecciones provocan el crecimiento, diferenciación y formación final de tipos específicos de leucocitos que son necesarios para combatir cada infección.

### **Regulación de la producción de eritrocitos: función de la eritropoyetina.**

La masa total de eritrocitos en el sistema circulatorio está regulada dentro de límites estrechos, de manera que: 1) siempre se dispone de un número adecuado de eritrocitos que transporten suficiente oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos, aunque 2) las células no son tan numerosas como para impedir el flujo sanguíneo.

Función del mecanismo eritropoyetico para aumentar la producción de eritrocitos cuando se reduce la oxigenación tisular.



La oxigenación tisular es el regulador más importante de la producción de eritrocitos.

Cualquier trastorno que reduzca la cantidad de oxígeno transportada a los tejidos aumenta habitualmente la producción de eritrocitos. Por tanto, cuando una persona desarrolla una anemia extrema por una hemorragia o cualquier otro trastorno, la médula ósea comienza de inmediato a producir grandes cantidades de eritrocitos. Además, la destrucción de porciones importantes de la médula ósea por cualquier mecanismo, en especial por un tratamiento con rayos X, provoca una hiperplasia de la médula ósea que intenta suplir las demandas de eritrocitos del organismo.

En altitudes muy altas, donde la cantidad de oxígeno en el aire está muy reducida, se transporta una cantidad insuficiente de oxígeno a los tejidos, la producción de eritrocitos se ve muy aumentada. En este caso, no es la concentración de eritrocitos en la sangre la que controla su producción, sino la cantidad de oxígeno transportado a los tejidos en relación con la demanda tisular de oxígeno. Varias enfermedades de la circulación que reducen el flujo sanguíneo a través de los vasos periféricos, en particular las que impiden la absorción de oxígeno por la sangre a su paso por los pulmones, pueden aumentar la producción de eritrocitos. Esto se ve especialmente en la insuficiencia cardíaca prolongada y en muchas enfermedades pulmonares, porque la hipoxia tisular debida a estos trastornos aumenta la producción de eritrocitos, con un incremento resultante del hematocrito y habitualmente también del volumen sanguíneo.

La eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos y su formación aumenta en respuesta a la hipoxia:

El principal estímulo para la producción de eritrocitos en los estados de escasez de Oxígeno es una hormona circulante llamada eritropoyetina, una glucoproteína con una masa molecular de 34.000. Si no hay eritropoyetina, la

hipoxia tiene poco o ningún efecto estimulador sobre la producción de eritrocitos. Pero cuando el sistema de la eritropoyetina es funcional, la hipoxia aumenta mucho la producción de eritropoyetina, ésta potencia a su vez la formación de eritrocitos hasta que se alivie la hipoxia.

### **Participación de los riñones en la formación de eritropoyetina:**

En la persona normal, alrededor del 90% de toda la eritropoyetina se forma en los riñones; el resto se forma sobre todo en el hígado. No se sabe exactamente dónde se forma la eritropoyetina en los riñones. Una posibilidad es que las células del epitelio tubular renal secreten la eritropoyetina porque la sangre anémica es incapaz de transportar suficiente oxígeno desde los capilares peritubulares hasta las células tubulares, que consumen mucho oxígeno, lo que estimula la producción de eritropoyetina. A veces, la hipoxia en otras partes del cuerpo, pero no en los riñones, estimula la secreción renal de eritropoyetina, lo que indica que pueda haber algún sensor extrarrenal que envíe una señal adicional a los riñones para producir esta hormona. En particular, la noradrenalina y la adrenalina y varias prostaglandinas estimulan la producción de eritropoyetina.

Cuando se extirpan los dos riñones en una persona o cuando una nefropatía los destruye, la persona siempre se hace muy anémica porque el 10% de la eritropoyetina normal formada en otros tejidos (sobre todo en el hígado) sólo consigue formar entre una tercera parte y la mitad de los eritrocitos necesarios para el organismo.

### **Efecto de la eritropoyetina en la eritrogenia:**

Cuando a un animal o a una persona se le coloca en una atmósfera con poco oxígeno, comienza a formarse eritropoyetina en minutos a horas, la producción máxima tiene lugar en menos de 24 horas. Pero todavía no aparecen

eritrocitos nuevos en la sangre circulante hasta unos 5 días después. A partir de este hecho, como de otros estudios, se ha determinado que el efecto importante de la eritropoyetina es estimular la producción de proeritroblastos a partir de las células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. Además, una vez que se forman los proeritroblastos, la eritropoyetina hace que estas células pasen con mayor rapidez de lo normal a través de los diferentes estadios eritroblásticos, lo que acelera la producción de nuevos eritrocitos. La producción rápida de células continúa mientras la persona permanezca en una situación de escasez de oxígeno o hasta que se hayan producido suficientes eritrocitos para transportar cantidades adecuadas de oxígeno a los tejidos a pesar de la escasez de oxígeno; en este momento, la producción de eritropoyetina se reduce a un valor que mantendrá el número necesario de eritrocitos, pero no un exceso.

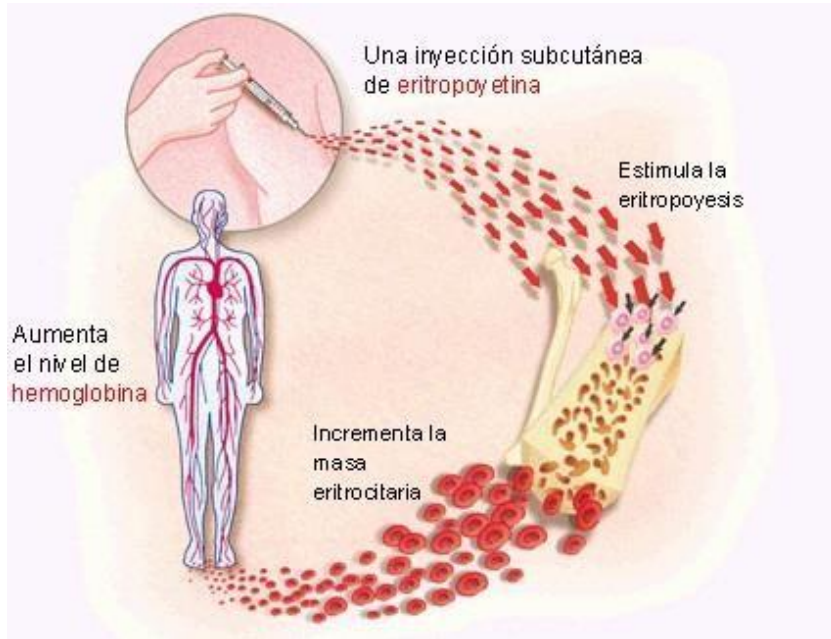
Si no hay eritropoyetina, se forman pocos eritrocitos en la médula ósea. En el otro extremo, cuando se forman grandes cantidades de eritropoyetina y hay abundante hierro y otros nutrientes necesarios, la producción de eritrocitos puede aumentar a quizás 10 o más veces con respecto a lo normal. Por tanto, el mecanismo de la eritropoyetina para controlar la producción de eritrocitos es muy potente.

### **Producción de la Eritropoyesis**

Durante las primeras semanas de vida embrionaria la Eritropoyesis se lleva a cabo en el saco vitelino. Durante el segundo trimestre de la gestación es el hígado el principal órgano encargado de la producción de eritrocitos. También se producen el bazo y ganglios linfáticos. Desde el último mes de la gestación y tras el nacimiento se producen exclusivamente en la médula ósea.

Hasta los 5 años la médula ósea de todos los huesos tiene capacidad de producir eritrocitos. Desde los 5 años esta es una tarea exclusiva de los huesos largos. Con excepción de las porciones proximales de los humeros y tibias.

Estas se hacen muy grasas y no producen más eritrocitos después de los 20 años. Los principales huesos encargados después de dicha edad son los huesos membranosos. Como el esternón, la tibia, las costillas y los iliacos. La diáfisis del Fémur también produce eritrocitos, pero hasta los 25 – 30 años.



<https://somepar.files.wordpress.com/2015/07/enfermedadrenal08.jpg?w=425>

## **CAPÍTULO 2- ERITROPOYETINA**

La eritropoyetina es una hormona glicoprotéica de gran importancia para la formación de glóbulos rojos durante la generación de sangre (hematopoyesis). La palabra deriva del griego *erythros* “rojo” y *poiein* “hacer”, también se la suele llamar eritropoyetina, epoetina y antiguamente hematopoyetina.

La eritropoyetina está entre los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis. Como medicamento, la eritropoyetina se fabrica de forma biotecnológica para el tratamiento de la anemia en pacientes que hacen diálisis, en los cuales la formación de sangre está alterada debido a un fallo en los riñones, también después de ciclos de quimioterapia agresivos. La eritropoyetina también es tristemente famosa por los numerosos escándalos de dopaje en los que se ha visto implicada, en especial en el ciclismo, lo que ha hecho que algunos la llamen “droga del ciclista”. El principal efecto adverso que produce es un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares si se usa para elevar los niveles de hemoglobina por encima de 13 gramos por decilitro de sangre.

### **Historia**

Como verdadero “descubridor” de la eritropoyetina suele considerarse a Allan Jacob Erslev, que publicó en 1953 los primeros artículos científicos en los que se probaba sin duda alguna la existencia de la eritropoyetina. Sin embargo, Eugene Goldwasser fue otra figura clave en la investigación de la eritropoyetina. En 1954, él y su grupo de trabajo de la Universidad de Chicago confirmaban los trabajos de Erslev con resultados propios. Goldwasser y su colaborador Leon Orris Jacobson pudieron demostrar en 1957 que la eritropoyetina

se forma en el riñón, en 1977 aislaron por primera vez eritropoyetina de la orina humana. En 1983, Fu-Kuen Lin, un empleado de Amgen, identificó el gen de la eritropoyetina humana. En 1984, Sylvia Lee-Huang, de la Universidad Médica de Nueva York, informó por primera vez de la clonación y expresión de eritropoyetina humana recombinante (rh-eritropoyetina) en la bacteria *Escherichia coli*; y en 1985 también se logró en células de mamífero. De esta forma se hizo posible la producción en grandes cantidades de eritropoyetina recombinante.

### **Síntesis de la Eritropoyetina**

Durante la etapa fetal y perinatal la Eritropoyetina se origina primordialmente por el Hígado. El cual es sustituido por el Riñón en la edad adulta. La síntesis de Eritropoyetina esta estimulada por la hipoxia tisular. Las células intersticiales peritubulares poseen un sensor de los niveles de oxígeno. Estas se encuentran en el exterior de la membrana basal de los túbulos renales en la corteza renal y parte más externa de la médula renal. Los sensores de oxígeno están en contacto con los capilares.

Cuando los niveles de oxígeno disminuyen puede existir una vasoconstricción de las arteriolas proximales. Además de un mayor consumo del oxígeno por parte las células del túbulo proximal. Estas dos condiciones desencadenan un estado de hipoxia distal. La hipoxia es el estímulo que aumenta el ARNm para la producción de la Eritropoyetina en las células peritubulares.

La hipoxia desencadena un incremento en el AMPc en las células productoras de Eritropoyetina. Este a su vez activa a la proteína kinasa A la que produce la fosforilación de varias proteínas. Estas proteínas que reciben el nombre de fosfoproteínas son necesarias para la transcripción del ADN y para el proceso de translación. Ambos necesarios para la síntesis final de la Eritropoyetina.



En este proceso intervienen varios segundos mensajeros. La finalidad de estos es activar a las proteínas G estimuladoras. Estas estimulan a la adenilciclase que incrementa los niveles de AMPc. Los segundos mensajeros involucrados son las Prostaglandinas (PGE2 y PGI2), agentes agonistas adrenérgicos como la noradrenalina y la adrenalina. El peróxido de hidrogeno (H2O2) producido por la acción del ion superóxido generado en la hipoxia también es un segundo mensajero.

### **Función de la Eritropoyetina**

Aumentar la masa eritrocitaria mediante varios mecanismos. La Eritropoyetina se une a los receptores de superficie de la membrana de la célula progenitora eritroide y a otros precursores eritroides. Al unirse estimula la síntesis de ARN.

El estímulo de síntesis de ARN regula las tres fases de división y reducción en la producción de normoblastos. También acorta el tiempo del proceso de división y maduración. Aumenta la velocidad del ciclo de la pentosa fosfato. La Eritropoyetina también actúa en las paredes de la médula ósea. Aquí favorece la salida de los eritrocitos maduros. También estimula la liberación temprana de los reticulocitos.

La Eritropoyetina también aumenta la velocidad con la que se sintetiza la hemoglobina. Actúa sobre la transferencia de hierro desde la transferina a los precursores eritroides.

Es por todos estos mecanismos que la Eritropoyetina es el principal regulador de la Eritropoyesis.

### **Regulación Eritropoyética**

La eritropoyetina, estimula la eritropoyesis para promover la viabilidad de las células eritroides precursoras, proliferación y diferenciación, mejorando así la

capacidad transportadora de oxígeno de la sangre. Su producción está firmemente regulada por señales fisiológicas, del desarrollo y tejidos específicos mediante la:

1. Regulación por presión de oxígeno: Principalmente en caso de hipoxemia, cuando hay anemia, cuando la hemoglobina tiene mucha afinidad por el O<sub>2</sub> o en una isquemia renal. En este último caso debe haber una baja muy importante en el flujo sanguíneo renal porque la corteza recibe un aporte elevado de sangre y la filtración de O<sub>2</sub> es pequeña. La tensión de oxígeno tisular depende de las velocidades relativas de la oferta y la demanda de oxígeno. El suministro de oxígeno es una función compleja de esta interacción, pero las variables son semi-independientes, incluyendo el flujo de sangre, la concentración de hemoglobina en la sangre, la saturación de oxígeno de la hemoglobina, afinidad por el oxígeno de la hemoglobina. Cada una de estas funciones se pueden alterar para compensar una deficiencia.

La hipoxia tisular es el estímulo fundamental para la modulación eritropoyética. Este concepto ha sido ampliamente confirmado. Sin embargo, la hipoxia no ejerce sus efectos por una acción directa sobre la médula ósea. En vez de esto, induce a la hormona eritropoyetina. La naturaleza de los receptores de oxígeno tisular (o sensor de oxígeno) sólo recientemente se ha entendido. Estos sensores se encuentran dentro del riñón y la producción de EPO puede ser inducida por la constricción de la arteria renal o por perfusión hipóxica del riñón aislado.

2. Regulación mediada por testosterona: La testosterona inhibe directamente a los hepatocitos que conducen a la supresión de la transcripción de hepcidina. La hepcidina actúa bloqueando el flujo de hierro celular hacia el plasma a partir de los macrófagos que reciclan el hierro, desde los depósitos hepáticos y de los enterocitos de absorción. Los precursores de los eritrocitos utilizan el hierro que, al estar limitado por un aumento en la producción de testosterona, lleva

rápidamente a la hipofeemia. La hepcidina se libera a la sangre en respuesta a niveles elevados de hierro sérico o como resultado de una inflamación. Al llegar a sus tejidos diana, se une a la ferroportina y posteriormente es responsable de su internalización y degradación. Reduce la disponibilidad de hierro a través de dos mecanismos: disminución de la absorción por el tracto intestinal y la inhibición del flujo de hierro a través de la ferroportina, los macrófagos y hepatocitos con disminución de la liberación de hierro desde el sistema retículo endotelial. Como los eritrocitos de la médula ósea continúan utilizando hierro en su proceso de maduración, el hierro plasmático se depleta en pocas horas, produciendo la hipofeemia.

3. Regulación por la temperatura: La exposición a temperaturas bajas, llevan al organismo a una carrera por producir calor en los tejidos lo que llevará a una elevación eritrocitaria para el suministro de oxígeno a los tejidos periféricos. Este aumento en el suministro de oxígeno se lleva a cabo por la disminución de la afinidad de la hemoglobina al O<sub>2</sub> y un aumento de la tensión de CO<sub>2</sub> por la alta tasa metabólica frente a esta exposición. Esta regulación es controversial pues la evidencia se contrapone en sus resultados. Aun así, las investigaciones indican que la temperatura a la que se expone el organismo jugaría un rol importante en la regulación eritropoyética y de determinarse con certeza se encontraría cura a bajo costo para algunos tipos de anemia.

### **Uso de eritropoyetina.**

El tratamiento con eritropoyetina fue aprobado en 1989 para los pacientes con anemia y en 1997 para los pacientes quirúrgicos. El uso de eritropoyetina se ha extendido rápidamente en algunos campos, como en el tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal, mientras que su utilización en otras indicaciones se ha ido incrementando de forma más progresiva, como en el tratamiento de la anemia de los pacientes con cáncer.

El uso de la eritropoyetina para reducir las transfusiones alogénicas en pacientes quirúrgicos es más reciente. El requerimiento transfusional en los pacientes quirúrgicos depende de dos variables principales:

- Pérdidas sanguíneas derivadas de la intervención quirúrgica.
- Volumen de pérdidas que el paciente puede tolerar antes de que esté indicada la transfusión de hematíes. Esta variable está condicionada principalmente por las condiciones clínicas del paciente, entre las que destacan la masa total de hematíes circulantes. Aunque el riesgo de transmisión de enfermedades por la transfusión es cada vez menor, el incremento de seguridad de los componentes sanguíneos está provocando un significativo incremento de los costos de la transfusión, por lo que la eritropoyetina representa un instrumento útil en este campo.

### **Efectos secundarios y contraindicaciones**

Debido a que los receptores de la eritropoyetina se forman en la superficie de la mayoría de las células tumorales, existe la posibilidad de que algunos preparados de eritropoyetina puedan estimular el crecimiento de dichas células. En dos estudios clínicos controlados, en los cuales pacientes con diferentes tipos de cáncer (de cuello y de pecho) fueron tratados con recombinantes de eritropoyetina, se encontró una mayor mortalidad. Sin embargo, hay buenas perspectivas con el mieloma múltiple, el linfoma Non-Hodgkin y la leucemia linfática. Debido a los efectos secundarios hay que tener especial cuidado en pacientes hipertónicos.

El abuso de eritropoyetina (posiblemente para propósitos de doping) puede conducir a un incremento excesivo del hematocrito, lo que está relacionado con el riesgo de complicaciones mortales en el corazón y el sistema circulatorio (trombosis por hemoconcentración con poliglobulia). También puede incrementar la tensión arterial en pacientes previamente hipertensos. No se ha

demostrado ningún efecto de la Epo sobre fenómenos vasculares, trombóticos o isquémicos (concentración con poliglobulia).

En la primavera de 2007, la agencia americana del medicamento (FDA) publicó un aviso sobre la aplicación de sustancias para estimular la eritropoyésis, como resultado de cuatro estudios clínicos. Un nivel de hemoglobina de más de 12 g/dl obtenida mediante preparados de eritropoyetina dio como resultado un incremento de la tasa de mortalidad. Debido a esto se cambiaron los prospectos de preparados como Aranesp, Epogen y Procrit.

### **Indicaciones Terapéuticas**

En el tratamiento de la anemia asociada a falla renal crónica, incluyendo pacientes en diálisis (etapa terminal de la insuficiencia renal crónica), así como en pacientes que no están en diálisis. La eritropoyetina se indica para elevar o mantener el nivel de los glóbulos rojos (determinados por el hematocrito y la hemoglobina) y disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes. Los pacientes que no están bajo diálisis con anemia sintomática deben tener un hematocrito menor a 30% para considerar la terapia con eritropoyetina. No está indicado el uso de eritropoyetina para pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa. El uso de eritropoyetina puede obviar la necesidad de transfusiones sanguíneas de mantenimiento pero no es un sustituto para la transfusión de emergencia. Previo al inicio de la terapia, deberán valorarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina, ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20% y la ferritina al menos 100 ng/ml. La presión sanguínea debe ser monitorizada de cerca y controlada durante la terapia.

Tratamiento de la anemia en los pacientes infectados con el virus de HIV y tratados con zidovudina: La eritropoyetina está indicada en el tratamiento

de la anemia relacionada con la terapia con zidovudina (AZT) en pacientes infectados con el virus del HIV. Se indica para elevar o mantener los niveles de glóbulos rojos (determinados por el hematocrito o las determinaciones de hemoglobina) y reducir las necesidades de transfusión en estos pacientes. La eritropoyetina no está indicada para el tratamiento de la anemia en pacientes HIV positivos debida a otros factores tales como: deficiencia de hierro o folatos, hemólisis o sangrado gastrointestinal. El uso de eritropoyetina, a la dosis de 100 Unidades/kg 3 veces por semana es efectiva para disminuir las necesidades de transfusión y aumentar los niveles de glóbulos rojos en los pacientes anémicos infectados por HIV, tratados con zidovudina, cuando los niveles de eritropoyetina endógena sérica son inferiores a 500 Unidades/ml y la dosis de zidovudina no supera los 4.200 mg/semana.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia: La terapia con eritropoyetina está indicada para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias no mieloides, en quienes la anemia se debe al efecto de la quimioterapia concomitante.

La eritropoyetina está indicada para disminuir el número de transfusiones en pacientes que recibirán quimioterapia, durante al menos 2 meses. No está indicada para el tratamiento de la anemia debido a deficiencias de folato o hierro, hemólisis o sangrado gastrointestinal.

Reducción de la transfusión sanguínea alogénica en pacientes quirúrgicos:

El uso de eritropoyetina está indicado para reducir el riesgo de transfusiones en pacientes anémicos (hemoglobina entre 10 y 13 g/dl) que han sido coordinados para cirugía no cardíaca, no vascular. Su administración está indicada en pacientes con alto riesgo de transfusiones perioperatorias, en los cuales se anticipa una pérdida de sangre importante. No se indica el uso de eritropoyetina para los pacientes que desean donar sangre autóloga. La

seguridad del uso perioperatorio de eritropoyetina se ha estudiado solamente en pacientes que recibían profilaxis anticoagulante.

### **Mecanismo de acción**

El gen de la eritropoyetina se ha clonado y ahora se encuentra disponible para el tratamiento de la anemia debida a su deficiencia. La eritropoyetina es una hormona producida por el riñón que promueve la proliferación y maduración de progenitores eritroides. Esto se traduce en un aumento del recuento de reticulocitos, seguido por una elevación de la hemoglobina y del hematocrito.

Farmacocinética: Luego de una administración I.V., la eritropoyetina tiene una eliminación que sigue una cinética de primer orden, siendo la vida media entre 4 y 13 horas en el adulto y niño con insuficiencia renal crónica (IRC). Dentro del rango de dosis terapéutico, se mantienen niveles de eritropoyetina detectables en plasma durante al menos 24 horas. Luego de la administración subcutánea de eritropoyetina a pacientes con IRC, el peak sérico se alcanza a las 5-24 horas luego de la administración y declina lentamente de allí en adelante. No hubo diferencias aparentes en la vida media entre adultos fuera de diálisis con niveles de creatinina mayores de 3 y pacientes adultos en diálisis. En voluntarios normales, la vida media intravenosa de eritropoyetina es aproximadamente un 20% más corta que la vida media en pacientes con IRC.

La farmacocinética de eritropoyetina no se ha estudiado en pacientes infectados por HIV.

El perfil farmacocinético de eritropoyetina en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos. Hay datos limitados en neonatos.

## **Efectos Colaterales**

Al igual que lo que sucede con todas las proteínas que se utilizan en forma terapéutica existe la posibilidad de desarrollar inmunogenicidad. Se han reportado algunos casos de APCR asociados a anticuerpos neutralizantes con el uso de eritropoyetina recombinante. Estos casos se observaron en pacientes tratados tanto por vía SC como IV y predominantemente en pacientes con IRC.

Pacientes con falla renal crónica: El análisis de los estudios indica, en general, que la eritropoyetina es bien tolerada. Los efectos adversos reportados son frecuentemente secuela de la falla renal crónica y no se pueden atribuir necesariamente a la terapia con eritropoyetina.

### Trombosis del acceso

Los eventos adversos que ocurrieron dentro de las primeras horas después de la administración de eritropoyetina fueron raros, moderados y transitorios incluyendo reacción local en el sitio de inyección en pacientes en diálisis y síntomas pseudo-gripales como artralgias y mialgias.

Hipertensión: Se han reportado aumentos de la presión arterial en algunos estudios clínicos en general durante los primeros 90 días de tratamiento. En forma ocasional se observó encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina. Hubo una tendencia a presentar mayor probabilidad de eventos adversos hipertensivos en pacientes que presentaban incrementos más rápidos del hematocrito.

Convulsiones: Parece haber una tasa mayor de convulsiones durante los primeros 90 días de terapia, cuando se compara con períodos subsiguientes



de 90 días. La incidencia basal de convulsiones en la población en diálisis no tratada es difícil de determinar, pero parece estar en el rango del 5% al 10% por pacientes por año.

Reacciones alérgicas: No se observaron reacciones alérgicas o anafilácticas serias. Se observa en general rash o urticaria, aunque poco frecuente, moderados y transitorios.

**Contraindicaciones:** Hipertensión arterial no controlada. Hipersensibilidad reconocida a algunos de los componentes del producto.

### **Advertencias sobre su empleo:**

Falla renal crónica e hipertensión, los pacientes portadores de hipertensión arterial no controlada no deberían ser tratados con eritropoyetina; la presión arterial debe controlarse adecuadamente antes de iniciar la terapia. Hasta un 80% de los pacientes con falla renal crónica tiene historia de hipertensión. Aunque no parece haber efectos presores directos de la eritropoyetina, la presión arterial puede aumentar durante la terapia con Eritropoyetina. Durante la fase precoz del tratamiento hasta un 25% de los pacientes en diálisis pueden requerir terapia antihipertensiva. En pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con eritropoyetina se ha observado la presencia de encefalopatía hipertensiva. Deberá prestarse especial atención y monitorizar de cerca la presión arterial y realizar un tratamiento agresivo de la misma. Se les advertirá a los pacientes la importancia del cumplimiento de la terapia antihipertensiva y la restricción dietética. Se recomienda disminuir la dosis de eritropoyetina si el incremento del hematocrito excede los 4 puntos porcentuales en 2 semanas, debido a la posible asociación entre el aumento excesivo del hematocrito con la exacerbación de la hipertensión. En pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis con evidencia clínica de isquemia cardíaca o falla cardíaca congestiva el hematocrito debe controlarse y no exceder el 36%.

Convulsiones: En pacientes en diálisis, hubo una mayor incidencia de

convulsiones durante los primeros 90 días de la terapia (2.5% de los pacientes).

Debido al riesgo potencial de aumento de las convulsiones en los primeros 90 días de terapia, la presión arterial y la presencia de síntomas premonitorios deberán controlarse de cerca. Se le deberá advertir a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, como por ejemplo conducir u operar maquinaria pesada durante este período. La relación entre las convulsiones y el aumento del hematocrito es incierta.

Eventos trombóticos: Durante la hemodiálisis los pacientes tratados con Hepta pueden requerir un aumento de la anticoagulación para evitar la aparición de eventos trombóticos. Se han reportado otros eventos trombóticos como infarto de miocardio, accidentes vasculares, accidentes isquémicos transitorios. Los pacientes con enfermedad vascular preexistente deberán controlarse de cerca.

## **Precauciones**

La administración de cualquier producto biológico por vía parenteral debe ser controlada de cerca para evaluar las posibles reacciones alérgicas u otro efecto secundario. En los estudios clínicos se observó en forma ocasional la aparición de rash, no se reportó ninguna reacción alérgica o anafiláctica. La seguridad y la eficacia de eritropoyetina no se han establecido en pacientes con historia conocida de enfermedades hematológicas subyacentes con anemia, síndromes mielodisplásicos o hipercoagulación.

Hematología: Se ha observado la exacerbación de la porfiria en forma ocasional en pacientes tratados con eritropoyetina portadores de enfermedad renal crónica. Sin embargo, el uso de eritropoyetina no causó incremento en la eliminación urinaria de metabolitos porfirínicos en voluntarios sanos. En estudios preclínicos en ratas y perros la terapia con eritropoyetina se asoció

con fibrosis subclínica de la médula ósea. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la falla renal crónica en humanos y podría relacionarse con el hiperparatiroidismo secundario u otros factores no conocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no aumentó en un estudio en pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina por 12 a 19 semanas. En pacientes con falla renal crónica debe controlarse el hematocrito 2 veces por semana; en los pacientes infectados con el virus del HIV tratados con zidovudina y en los pacientes con cáncer, los niveles de hematocrito deben controlarse 1 vez por semana hasta que se estabilice el hematocrito y luego en forma periódica.

**Respuesta demorada o disminuida:** Si el paciente no responde o no logra mantener la respuesta dentro del rango recomendado con la dosis administrada deberán considerarse y evaluarse las siguientes etiologías:

1. Deficiencia de hierro: generalmente todos los pacientes requieren aporte de hierro suplementario.
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o malignos.
3. Pérdida oculta de sangre.
4. Enfermedades hematológicas subyacentes (talasemia, anemia refractaria).
5. Déficit de vitaminas: ácido fólico o vitamina B12.
6. Hemólisis. 7. Intoxicación por aluminio.
8. Osteítis fibrosa quística.
9. Aplasia pura de células rojas (APCR): en ausencia de otra etiología, el paciente debe ser evaluado en busca de APCR y se debe realizar la investigación en suero de anticuerpos contra eritropoyetina recombinante.

## **Interacciones.**

### **HEPARINA + EPOETINA**

**EFECTO:** Posible reducción de la actividad anticoagulante de la heparina. Riesgo de pérdida de la eficacia terapéutica.

**IMPORTANCIA:** La interacción ha sido constatada en términos clínicos, habiéndose descrito un aumento del 50% en las necesidades de heparina en pacientes sometidos a tratamiento crónico con epoetina, para mantener el nivel adecuado de anticoagulación. Atendiendo a estas circunstancias, se sugiere un riguroso control clínico de los pacientes, pudiendo ser conveniente una elevación de la dosis de heparina (en torno al 50%).

**MECANISMO:** Posible antagonismo como consecuencia del incremento de la concentración de hemoglobina en la sangre, así como del aumento de la viscosidad sanguínea producida por la epoetina, especialmente en pacientes tratados de forma crónica.

### **EPOETINA + SALES DE ALUMINIO**

**EFECTO:** Los pacientes tratados de forma crónica con derivados alumínicos pueden experimentar una respuesta antianémica insatisfactoria a la epoetina (eritropoyetina)

**IMPORTANCIA:** La interacción ha sido constatada en términos bioquímicos, habiéndose descrito un aumento de la resistencia a la terapia con epoetina. Atendiendo a estas circunstancias, se sugiere un riguroso control clínico de los pacientes, pudiendo ser conveniente el abandono del empleo de las sales de aluminio. El empleo de deferoxamina puede ser eficaz en la reducción de los niveles sanguíneos de aluminio.

**MECANISMO:** El aluminio puede interferir con la síntesis de hemoglobina, debido a una acumulación de protoporfirina.

## **Manifestaciones orales más comunes en el uso de la eritropoyetina.**

El abordaje de enfermedades sistémicas en las que se ha empleado la eritropoyetina, se acompaña de manifestaciones orales relacionadas con las reacciones adversas de los fármacos empleados para tratar la enfermedad que amerita el uso de la eritropoyetina, sin embargo también existen múltiples repercusiones en cavidad oral, resultado de la fisiopatología de la enfermedad misma, siendo necesario, mencionar las manifestaciones orales más frecuentes dentro del cuadro clínico de enfermedades tratadas con eritropoyetina.

### **Anemia asociada a la insuficiencia renal crónica**

Las complicaciones bucales pueden ocurrir como resultado de la IRC o de su tratamiento, más del 90% de los pacientes con afección renal presentan signos y síntomas orales.

**Disgeusia y Cacogeusia:** Resultado del aumento en la concentración de urea en la saliva debido a bacterias que la metabolizan y transforman en amoníaco, esto provoca en algunos pacientes sensación de macroglosia.



[Capte la atención de los lectores mediante una cita importante extraída del documento o utilice este espacio para resaltar un punto clave. Para colocar el cuadro de texto en cualquier lugar de la página, solo tiene que arrastrarlo.]

**Xerostomía:** Consecuencia de la restricción en la ingesta de líquidos, efectos secundarios de los medicamentos (fundamentalmente fármacos antihipertensivos), posible alteración de las glándulas salivales, respiración oral, aumentando el riesgo de sufrir enfermedad periodontal.



**Estomatitis urémica:** atología poco frecuente asociada a la uremia, de la cual se han descrito cuatro tipos: eritemo-pultácea, ulcerosa, hemorrágica e hiperparaqueratósica (coexistente con candidiasis). Las lesiones son muy dolorosas, a menudo aparecen en la superficie ventral de la lengua y en la mucosa anterior. Estas lesiones son



resistentes al tratamiento siempre y cuando la uremia sea elevada, una vez resuelto este estado remiten espontáneamente dentro de 2 a 3 semanas.

**Mucosa Pálida:** Producto de la anemia, puede diferir de origen como gingivitis e incluso periodontitis.



**Sangrado gingival:** Petequias y equimosis, resultado de la disfunción plaquetaria, trombocitopenia y tromboastenia o ambas, así como también los efectos de los anticoagulantes en pacientes sometidos a hemodiálisis.



### **Hiperplasia gingival por fármaco:**

Es una manifestación muy documentada entre pacientes con enfermedad renal. Puede ser inducida por la ciclosporina, que se utiliza en pacientes trasplantados y/o antagonistas del Ca (nifedipino, amlodipino, diltiazem, verapamilo, entre otros), que pueden ser administrados en pacientes con ERC tanto en prediálisis y durante la diálisis, siendo ésta más grave en niños y adolescentes que en adultos.



**Erosión dental severa:** Esto debido a regurgitaciones frecuentes y vómitos inducidos por la uremia, medicamentos y la diálisis.



**Obliteración de la pulpa:** Posiblemente relacionado con las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo dando origen a calcificaciones pulpaes prominentes.



**Cálculo dental:** Se presenta también importante formación de sarro, inducido por el aumento de los niveles de urea en la saliva y la alteración en el metabolismo del calcio y fósforo.



### **Anemia con alteración en el metabolismo del Hierro.**

Tejidos mucosos pálidos y atróficos, lengua depapilada, glositis, queilitis angular, candidiasis oral, retraso en la curación de heridas después de una cirugía bucal, úlceras, glosodinia y disfagia.

### **Trombocitopenia**

Petequias cutáneas y hemorragias gingivales espontáneas, lo que provoca que los dientes presenten depósitos de color marrón debido a la hemosiderina.



## **CAPÍTULO 3- COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES POR USO INADECUADO DE ERITROPOYETINA Y SUS REPERCUSIONES EN LA CONSULTA DENTAL**

Infarto Agudo al Miocardio (IAM)

### **Precauciones**

La Eritropoyetina alfa (Procrit), medicamento utilizado para tratar la anemia podría empeorar los ataques cardiacos. Un estudio halla que Procrit no ofrece ninguna protección cardiaca y que podría aumentar el riesgo después de un ataque agudo.

Las personas que reciben el medicamento llamado eritropoyetina alfa después de un ataque cardiaco podrían experimentar nuevos problemas cardiacos e incluso un mayor daño cardiaco después de un infarto.

El medicamento que estimula los glóbulos rojos, se administra a algunos pacientes de ataque cardiaco debido a que algunos estudios sugieren que podría reducir la magnitud del daño cardiaco y mejorar la función del corazón. El estudio aparece de la Journal of the American Medical Association. Este estudio muestra que la eritropoyetina sólo debería usarse con precaución en pacientes que tienen ataques cardiacos recientes.

En este estudio hay indicios de que el uso de la eritropoyetina puede tener efectos cardiacos adversos, por ejemplo, esto no significa que el medicamento no tenga su sitio para ayudar a reducir las transfusiones en las personas que tienen bajos recuentos sanguíneos.

Entre los medicamentos eritropoyéticos, conocidos como agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), se encuentran Procrit y Epogen. Se utilizan normalmente para tratar la anemia en pacientes de cáncer y para reducir el riesgo de transfusiones.

Para 222 pacientes de ataque cardiaco de múltiples centros a lo largo y ancho de Estados Unidos fueron asignados de forma aleatoria para recibir eritropoyetina alfa o un placebo después de una angioplastia con balón o la colocación de una endoprótesis vascular (stent) para desobstruir los vasos cardiacos.

Todos los pacientes sufrieron el tipo más crítico de ataque cardiaco, un infarto de miocardio con elevación del segmento ST, o STEMI Debido a que estos pacientes están en riesgo de muerte del tejido cardiaco por una deficiencia local de oxígeno (infarto) y otros cambios que incrementan la probabilidad de insuficiencia cardiaca y de muerte.

Los pacientes de ataque cardiaco que tomaban eritropoyetina alfa recibieron una dosis intravenosa del medicamento cuatro horas después de una angioplastia primaria o de rescate o un procedimiento de colocación de endoprótesis vascular, el grupo de control recibió una infusión de solución salina. Cada paciente se sometió a dos estudios de imagen cardiovascular por resonancia magnética, uno antes y otro después del tratamiento con eritropoyetina alfa o placebo.

En los pacientes de 70 años o más que recibieron eritropoyetina alfa, el daño cardiaco de hecho se incrementó durante las primeras semanas después del tratamiento, señalaron los investigadores. Además, cinco pacientes que recibieron la eritropoyetina alfa murieron, tuvieron otro ataque cardiaco o experimentaron una obstrucción en la endoprótesis vascular que se les colocó durante la angioplastia. Ninguno de los pacientes que recibieron el placebo tuvo estos problemas.

Cada vez hay más datos experimentales que sugieren que la eritropoyetina puede tener propiedades antiinflamatorias y otras cualidades que podrían proteger al corazón, pero los estudios anteriores que se han hecho para

evaluar los efectos de la eritropoyetina han sido pequeños y con resultados contradictorios.

Estos hallazgos, junto con los estudios previos, sugieren que los efectos cardioprotectores de los agentes estimulantes de la eritropoyetina en pacientes de infarto agudo de miocardio no son clínicamente relevantes.

### **Hipertensión arterial (HTA)**

La hipertensión arterial (HTA) es el efecto secundario más frecuente durante el uso de eritropoyetina humana recombinante en pacientes en hemodiálisis crónica. La incidencia de hipertensión arterial fue significativa en pacientes tratados con eritropoyetina subcutánea en dosis bajas durante un promedio de 25 meses. Previo al tratamiento, la presión arterial fue menor o igual a 160/90, la hemoglobina promedio fue 6,9 g/dl ± 0,8. Se definió "episodio de HTA" cada vez que: el promedio de la PA mensual pre-diálisis fue mayor a 160/90, se incrementó o se inició tratamiento con drogas antihipertensivas, se presentó HTA severa con repercusión encefálica o miocárdica. Durante el seguimiento con eritropoyetina, hay evidencia de la aparición de encefalopatía hipertensiva, así como episodios de HTA sin repercusión orgánica evidente. Los episodios de HTA fueron más frecuentes durante el período de corrección de la anemia; los episodios de encefalopatía hipertensiva coinciden con ascensos bruscos del hematocrito. Si la elevación de presión arterial representa un problema, ésta puede ser tratada con diálisis, ultrafiltración, medicación adecuada y suspensión transitoria de eritropoyetina. Es importante mencionar que la corrección lenta de la anemia con eritropoyetina permite prevenir la complicación hipertensiva.

## **Efectos cardioprotectores de la eritropoyetina en eventos cardiovasculares isquémicos agudos**

En tejidos hematopoyéticos y no hematopoyéticos, por igual, la eritropoyetina es capaz de mediar y activar diferentes vías metabólicas que llevan consigo a la inhibición de la apoptosis. La apoptosis es una de las mayores vías a través de la cual ocurre la muerte programada y ha sido implicada en múltiples enfermedades cardiovasculares como infarto miocárdico agudo (IMA), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), miocarditis aguda, etc. En el infarto miocárdico agudo, la apoptosis es un determinante final de su tamaño y de su extensión dependiente de la reperfusión.

Recientemente numerosos estudios en vivo, en ratones y conejos, han demostrado el efecto cardioprotector de eritropoyetina en el daño, mediado por los efectos isquemia / reperfusión (I/R) en el corazón.

La eritropoyetina también tiene la propiedad de reducir el daño celular a través del flujo de purinas y de esta forma reduce el número de células que entran en la apoptosis.

Aunque la inhibición de la apoptosis es el mecanismo ampliamente aceptado como cardioprotector contra la isquemia aguda, otras vías han sido demostradas. El pre tratamiento de los miocitos con eritropoyetina inhibe el daño isquemia-reperfusión inducido por la respuesta inflamatoria miocárdica; este evento es posible por la prevención de esta proteína en el cambio al fenotipo pro inflamatorio de los miocitos y el incremento de la síntesis de óxido nítrico (ON). Recientes evidencias también han podido demostrar el efecto positivo sobre la función cardiovascular por modulación directa de la bomba sodio; potasio o por estimulación directa del péptido anti diurético en el atrio.

## **Efectos de la eritropoyetina a largo plazo en el corazón.**

Las terapias actuales en el infarto miocárdico están dirigidas a evitar o prevenir el remodelado cardiovascular y la insuficiencia cardiaca a largo plazo. La regeneración miocárdica puede ofrecer posibilidades que mejoran la función cardiovascular de estos pacientes. Aunque la regeneración y diferenciación de los miocitos cardiacos es limitada, la formación de nuevos vasos en las áreas no infartadas del corazón, a la larga, puede mejorar la función ventricular de los pacientes afectados.

Dos procesos contribuyen a la formación posnatal de vasos sanguíneos: la angiogénesis o formación de nuevos vasos a partir de vasos viejos, la vasculogénesis o formación de vasos a partir de las células progenitoras endoteliales. Estas células son células indiferenciadas que, una vez en los tejidos, son capaces de diferenciarse en células endoteliales maduras que forman los nuevos vasos sanguíneos.

Recientes evidencias han podido demostrar que las CPE son movilizadas en pacientes con isquemia miocárdica aguda y que el incremento de los progenitores de este tipo se relaciona con un mejor pronóstico y sobrevida a largo plazo.

La liberación de eritropoyetina es un potente estímulo para la movilización hacia la sangre periférica de las CPE las cuales están asociadas con neovascularización en tejidos isquémicos. Los efectos neovascularizantes de esta proteína también han sido hallados en modelos de isquemia cerebral.

En recientes evidencias en las que se ha empleado la eritropoyetina de liberación sostenida se ha logrado la mejoría de la función ventricular a largo plazo en pacientes con infarto miocárdico previo. Su uso por largos periodos

se debe limitar a las bajas dosis dados sus efectos adversos como son: la hipertensión arterial y la trombosis.

### **Eritropoyetina y sistema nervioso central**

Experimentos recientes han podido demostrar que la eritropoyetina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica cuando es administrada por la vía sistémica. Por otro lado, en estudios experimentales con cultivos neuronales se ha podido comprobar que la eritropoyetina y el eritropoyetina son expresados tempranamente en el desarrollo fetal. También ha sido corroborada su producción en células accesorias del cerebro como los astrocitos; sus efectos funcionales sobre estas dos líneas celulares también han sido corroborados.

La importancia neuroprotectora de las síntesis de eritropoyetina en el tejido neural ha sido demostrada por el bloqueo de sus receptores y vías metabólicas con la consecuente pérdida de la actividad neuroprotectora.

En modelos experimentales de isquemia cerebral ha sido observada una fuerte regulación positiva de la eritropoyetina y sus receptores en el cerebro que ha sufrido dicha isquemia, lo cual pone de relieve su potencial efecto neuroprotector.

### **Eritropoyetina en el accidente cerebrovascular isquémico**

Modelos de experimentación animal han podido verificar la actividad neuroprotectora de la eritropoyetina en modelos experimentales de isquemia cerebral. Una reducción del área de infarto cerebral pudo ser demostrada en modelos de hipoxia cerebral en ratones. En adición a esto también se pudo corroborar que se produce una reducción del infiltrado inflamatorio y la síntesis de citocinas en el tejido dañado por la isquemia. Por otra parte nuevas evidencias han mostrado una conservación de las funciones cognitivas de los

animales sometidos a estos experimentos después de provocada la isquemia y administrada la eritropoyetina.

Por otra parte, en modelos de hemorragia subaracnoidea inducida, la administración sistémica de eritropoyetina se vio correlacionada con una normalización rápida del flujo sanguíneo cerebral y una reducción del número de neuronas necróticas. Las ratas a las cuales se les indujo un daño espinal hipóxico o traumático tuvieron una recuperación motora superior cuando se les administró eritropoyetina.

La retina parece ser otra diana importante para la eritropoyetina, se ha podido comprobar una alta síntesis de la proteína en la enfermedad venoclusiva de la retina y en las oclusiones arteriales a este nivel. No queda clara aún su responsabilidad en la génesis de la neovascularización de la retina y su papel en la neuropatía diabética y otros desordenes isquémicos de este tejido.

Un reciente ensayo clínico en humanos con accidente cerebro vascular isquémico pudo corroborar, que la recuperación neurológica fue más rápida en los pacientes a los cuales se les administró eritropoyetina y el tamaño del infarto también se vio reducido, en las tomografías evolutivas, en relación con el grupo control.

### **Implicaciones terapéuticas para el uso clínico**

La eritropoyetina ha sido empleada en la práctica clínica de forma satisfactoria por más de dos décadas en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica y en la anemia asociada al paciente con cáncer. En estos pacientes la anemia es un factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Numerosos y pequeños estudios han sido realizados en estos pacientes en los cuales se han podido comprobar los beneficios cardiovasculares del tratamiento con eritropoyetina. Sin embargo, no existen grandes estudios aleatorios controlados que puedan establecer beneficios

claros del tratamiento de la anemia en estos pacientes y su repercusión sobre la función miocárdica.

La anemia es un denominador común en muchos pacientes con insuficiencia cardiaca y su magnitud se ha asociado con una mayor severidad de la insuficiencia. Aunque la causa de la anemia en estos pacientes es multifactorial se ha podido comprobar un compromiso en la producción de eritropoyetina y una pobre respuesta medular a esta. Un número reducido de estudios han podido corroborar que la administración de eritropoyetina se correlacionó con una significativa mejoría de la función ventricular y una mayor capacidad para el ejercicio.

Las propiedades protectoras no hematopoyéticas de la eritropoyetina también pueden ser beneficiosas en pacientes con síndromes coronarios agudos. De manera interesante, niveles elevados de eritropoyetina en pacientes con IMA reciente se correlacionan con un mejor pronóstico a largo plazo.



## **CAPITULO 4. MANEJO DENTAL DEL PACIENTE TRATADO CON ERITROPOYETINA**

Es de vital importancia destacar los efectos cardiovasculares que puede provocar el empleo prolongado o altas dosis de Eritropoyetina en el paciente, tales como:

- ❖ Aumento en la presión arterial no controlada (hipertensión Arterial Sistémica)
- ❖ Dolor de cabeza
- ❖ Taquicardia
- ❖ Náuseas y Émesis
- ❖ EVC de tipo Isquemico o Hemorragico.
- ❖ Disnea o falta de respiración
- ❖ Hipercalemia y diarrea
- ❖ Ocasionalmente se han observado convulsiones o IAM.

### **Repercusiones en la consulta dental.**

Pueden existir manifestaciones clínicas, tempranas o tardías que sugieran una relación directa con el uso de eritropoyetina por el médico tratante, por tal motivo se abordan los signos y síntomas que debe tener a consideración el Odontólogo, aun manteniendo comunicación y autorización del médico tratante, para responder adecuadamente ante eventos súbitos transoperatorios en la Consulta dental, con el propósito de prevenir situaciones que pongan en riesgo la vida del paciente.

A continuación, se menciona la sintomatología reportada:

- 1) Hipertensión- Crisis Hipertensiva
- 2) Cefalea

- 3) Artralgias
- 4) Náusea
- 5) Edema
- 6) Fatiga
- 7) Diarrea
- 8) Vómitos
- 9) Dolor torácico, valorar diagnóstico diferencial de AP, IAM, Síndrome coronario, Episodio agudo de ansiedad.
- 10) Reacciones de piel tales como: Rash cutáneo – Urticaria, erupciones cutáneas.
- 11) Astenia
- 12) Mareos
- 13) Accidente Vascular Cerebral de tipo obstructivo
- 14) Infarto Agudo al Miocardio
- 15) Hipertensión Arterial Sistémica

### **Complicación de la Hipertensión Arterial Sistémica (Crisis Hipertensiva)**

Definición: Elevación aguda de la T/A capaz de producir alteraciones funcionales o estructurales en diversos órganos.

Importante: Diferenciar si se trata de una emergencia o urgencia hipertensiva mientras tanto asegurarse de mantener al paciente sin hipoxia, sin retención urinaria ni dolor severo

Urgencia Hipertensiva: Sin daño a órgano blanco, no existe riesgo vital inmediato, control Vía Oral sin necesidad de hospitalización.

Puede presentarse cefalea intensa y cuadros de ansiedad

Emergencia Hipertensiva: Existe daño a órgano blanco, amerita tratamiento inmediato, control Vía Parenteral y hospitalización.

Puede presentarse exudados retinarios o edema de papila, puede asociarse a nefropatía o encefalopatía. Suele manifestarse con alteraciones visuales o del sedimento urinario

### **Recomendaciones para una Atención Odontológica segura.**

- 1) Historia Clínica Completa
- 2) Nota de Interconsulta con el médico tratante, recibiendo por escrito las indicaciones que se llevarán a cabo, por ejemplo: suspensión de la Eritropoyetina, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, en caso de realizar tratamientos invasivos, optar por el empleo de un esquema profiláctico de antimicrobianos tomando en consideración que al paciente se le considera cardiópata por el tratamiento prolongado de Eritropoyetina.
- 3) En pacientes con anemia no diagnosticada se debe postergar el tratamiento dental y se manejará solo con paliativos.
- 4) Preguntar al médico respecto a las probabilidades de Riesgo cardiovascular como Cardiopatías isquémicas o accidente vascular cerebral durante el manejo odontológico
- 5) Reducir el estrés del paciente, por lo que se debe considerar la posibilidad de utilizar ansiolíticos previos a la consulta
- 6) El uso de vasoconstrictor queda bajo estricta orden del cardiólogo
- 7) Evitar procedimientos prolongados, de preferencia citas por la mañana
- 8) Solicitar al paciente llevar consigo sus medicamentos habituales
- 9) Monitorizar continuamente signos vitales

- 10) Tener equipo disponible en caso de urgencia: Oxígeno, fármacos para el tratamiento de cardiopatía isquémica, equipo de venoclísis y soluciones parenterales
- 11) En caso de algún síntoma o signo sugestivo de exacerbación del padecimiento, suspender de forma inmediata el procedimiento odontológico, optar por aplicar fármacos sublinguales de rápida absorción, colocar venoclísis y contar con un plan de traslado inmediato en caso de urgencia.

### **En caso de Anemia**

Pacientes con anemia crónica o en el límite o enfermos renales que toleren niveles bajos de hemoglobina se pueden realizar procedimientos no invasivos de operatoria, profilaxis, aplicaciones de fluoruro, selladores, prótesis aunque debe estar bajo vigilancia médica.

### **Procedimientos quirúrgicos**

Deben postergarse, ya que estos implicarían pérdida de sangre lo que se traduce en una menor oxigenación, que compromete la cicatrización lo que nos puede condicionar un sangrado posquirúrgico, así como infecciones agregadas. Contraindicados los procedimientos bajo anestesia general por inhalación por el riesgo de sufrir hipoxia y acidosis, ya que los gases anestésicos son afines a la hemoglobina y desplazan el oxígeno.

### **Uso de Vasoconstrictor en el paciente con cardiopatía isquémica**

Existe controversia entre el uso o no del vasoconstrictor en la anestesia regional de los pacientes que ameritan manejo estomatológico y que presentan cardiopatía isquémica y/o Hipertensión Arterial

Los criterios que se han manejado al respecto son los siguientes:

- No utilizar vasoconstrictor en pacientes que puedan presentar alteraciones del ritmo cardiaco y en las cuales hay contraindicación directa del cardiólogo
- En pacientes en quienes si se pueden utilizar vasoconstrictor pero de forma limitada y con autorización del cardiólogo

## **Conclusiones.**

Es de suma importancia saber identificar y/o conocer todos los padecimientos del paciente por medio del historial médico, al igual que todos los medicamentos que ha usado o está usando en ese momento, es de vital importancia saber cuándo el paciente padece anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica en pacientes dializados o no, verificar el nivel óptimo de hemoglobina que debe ser definido de forma individual, teniendo en cuenta factores como la edad y la patología basal asociada, no debiendo nunca superar los 12 g/dl. Ya que el exceso de hemoglobina se ha relacionado con un incremento del riesgo cardiovascular y pueden ser perjudiciales estas amplias complicaciones tanto para la salud del paciente como en el consultorio dental en procedimientos invasivos o quirúrgicos. (Hemorragias, sangrados, dificultad para coagular) entre las antes mencionadas. Por tanto resulta indispensable la monitorización estricta del tratamiento, interconsulta con el Médico tratante ajustando las dosis en función de las cifras de hemoglobina.

## Bibliografía.

- Fox, S., 2000. *Fisiología Humana*. (13th ed). McGraw-Hill Interamericana, pp.408-427.
- Ganong, W., & Barrett, K. (2010). *Fisiología médica* (23rd ed). México: McGraw Hill Education. pp.489-510
- Guyton, A., & Hall, J. (2016). *Tratado de fisiología médica* (13th ed), Elsevier. pp. 109-114.
- Sadler, T.,(2016). *Langman, embriología médica*. (13ª ed) Barcelona: Wolters Kluwer. pp163-199.
- *Historia de su investigación - ERITROPOYETINA* . Eritropoyetina.com. (2020). Consultado el 30 de agosto de 2020, en <https://www.eritropoyetina.com/historia-de-su-investigacion/>.
- Colegiofarmaceutico.cl. (2020). Recuperado el 30 de agosto de 2020, de <https://www.colegiofarmaceutico.cl/MFT/PRODUCTO/P8729.HTM>.
- Spain, V. (2020). *Epoetina alfa*. Vademecum.es. Recuperado 30 August 2020, from <https://www.vademecum.es/principios-activos-epoetina+alfa-b03xa01+m1>.
- Riesgos de una excesiva corrección de la anemia con eritropoyetina. (2020), 20 (2), 5-7. Consultado el 30 de agosto de 2020, en <http://www.icf.uab.cat ›assets› pdf ›productes>.
- Documento base tomado de “Guies d’Utilizacio d’Eritropoietina”. Grup de Treball d’Hematolegs d’Hospitals Comarcals. Barcelona, 2001.
- *USO DE LA ERITROPOYETINA*. Sehh.es. (2020). Retrieved 30 August 2020, from [http://www.sehh.es/archivos/informacion\\_fehh\\_fondo\\_capitulo11.pdf](http://www.sehh.es/archivos/informacion_fehh_fondo_capitulo11.pdf).