



Efecto renoprotector de la eritropoyetina en modelos animales de daño renal. Revisión sistemática

Renoprotective effect of erythropoietin in animal models of kidney injury. A systematic review

Mónica Elena Fernández Jiménez ^{1*} , Tammy Fernández Romero ¹

¹ Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: monica.fdez@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Fernández Jiménez ME, Fernández Romero T: Efecto renoprotector de la eritropoyetina en modelos animales de daño renal: Revisión sistemática. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5215>

Recibido: 05 de enero de 2023
Aprobado: 07 de febrero de 2023

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica constituye un serio problema de salud al nivel mundial y ninguna terapia ha demostrado eficacia total para prevenirla o detener su progresión, por lo que se investigan sustancias con potencial citoprotector en el riñón, como la eritropoyetina.

Objetivo: Evaluar el efecto de la eritropoyetina exógena como renoprotector en modelos animales de daño renal.

Material y Métodos: Con el empleo de la metodología PRISMA, se realizó una revisión sistemática de artículos originales, en español e inglés, publicados en los últimos diez años, que evaluaran el efecto citoprotector de la eritropoyetina en modelos animales de daño renal. Se utilizaron las bases de datos LILACS y Pubmed/Medline, y el motor de búsqueda de Google Académico.

Resultados: Se incluyeron 21 artículos para síntesis y revisión. La mayoría de los estudios se realizaron en modelos de daño renal agudo por isquemia/reperfusión; solo seis en modelos de daño renal crónico, tres de estos por nefropatía diabética. Predominó el empleo de ratas macho Sprague-Dawley y Wistar adultas, y las dosis altas de la eritropoyetina. Los esquemas de tratamiento fueron diversos y dependieron del tipo de modelo estudiado. Se determinó el efecto en la estructura y la función renal, así como en biomarcadores de apoptosis, proliferación celular, restauración vascular, estrés oxidativo e inflamación.

Conclusiones: La eritropoyetina tiene efectos renoprotectores en modelos animales de daño renal, por mecanismos antiapoptóticos, pro-proliferativos, angiogénicos, antioxidantes y anti-inflamatorios, por lo que pudiera ser considerada en estrategias futuras para prevenir o reducir la enfermedad renal, tanto aguda como crónica.

Palabras Claves:

Eritropoyetina, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, daño renal agudo, hipoxia renal, renoprotector.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease constitutes a serious health problem all over the world and no therapy has evidenced to be effective to prevent it or to stop its progression, consequently, cytoprotective effect substances to the kidney such as erythropoietin, have been studied.

Objective: To evaluate the effect of exogenous erythropoietin as renoprotective in animal models of kidney injury.

Material and Methods: PRISMA method was used to conduct a systematic review of original articles written in English and Spanish and published during the last ten years, in which the cytoprotective effect of erythropoietin in animal models of kidney injury was evaluated. LILACS and Pubmed/Medline databases as well as Google Scholar search engine were used.

Results: A total of 21 articles were included for synthesis and review. Most of the studies were based on animal models of acute kidney injury due to ischemia/reperfusion; only six research works were carried out in animal models of chronic kidney disease, three of them due to diabetic nephropathy. The use of adult Sprague-Dawley and Wistar male rats was predominant and so the high doses of erythropoietin. The schemes for treatment were diverse and they depended on the type of model studied. The effect in the structure and kidney function as well as biomarkers of apoptosis, cell proliferation, vascular restoration, oxidative stress, and inflammation were determined.

Conclusions: Erythropoietin has renoprotective effects in animal models of kidney injury due to antiapoptotic, pro-proliferative, angiogenic, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms which could be considered as further strategies to prevent or decrease acute or chronic kidney disease.

Keywords:

Erythropoietin, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, acute kidney injury, renal hypoxia, renoprotective.



INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud a nivel mundial, debido a su alta incidencia y a sus complicaciones devastadoras. Según la Organización Mundial de la Salud, el 10 % de la población mundial padece una ERC, del cual el 90 % no conoce que la padece.⁽¹⁾ Presenta una incidencia anual de 150 a 200 por millón de habitantes y su causa más frecuente es la diabetes mellitus (diabetes);^(2,3) se estima que alrededor del 45 % de los diabéticos pueden desarrollar daño renal en algún momento de su vida.⁽⁴⁾

En Cuba, la ERC también constituye un problema de salud y se estima una incidencia anual de 80 casos por millón de habitantes;⁽⁵⁾ según las estadísticas de salud de 2021, las enfermedades glomerulares y renales ocuparon la decimocuarta causa de muerte en la población general.⁽⁶⁾

Ninguna terapia ha demostrado eficacia total frente al daño inflamatorio o fibrótico del riñón en la ERC.⁽⁷⁾ En la actualidad, se investiga el potencial citoprotector de sustancias, como la eritropoyetina (EPO),⁽⁸⁾ que pudieran tener efecto renoprotector.

La EPO se produce en el riñón y su función primaria es estimular la eritropoyesis, por lo que el tratamiento sustitutivo con la EPO recombinante humana ha modificado el curso de la anemia secundaria a la ERC. Sin embargo, la EPO ha demostrado tener también efectos protectores y de reparación de tejidos dañados, y se han desarrollado derivados que conservan los efectos citoprotectores sin actividad hematopoyética.⁽⁹⁾

En su acción hematopoyética, la EPO se une a un receptor (EPOR) en las células eritroides y estimula su proliferación y diferenciación a eritrocitos maduros, pero el efecto citoprotector es mediado por un receptor conocido como "receptor protector de tejidos" (TPR),⁽¹⁰⁾ que ha sido identificado en diversas células no hematopoyéticas.⁽¹¹⁾ La expresión del TPR se incrementa en tejidos lesionados o en condiciones de estrés metabólico, previo al aumento de la producción tisular de la EPO, por lo que la administración de EPO exógena pudiera acelerar los mecanismos citoprotectores innatos.⁽¹⁰⁾

Debido a la ausencia de terapias que puedan prevenir o detener de forma definitiva el avance de la ERC, la presencia del TPR en las células epiteliales de los túbulos renales⁽¹¹⁾ y el probado efecto protector de la EPO en varios tejidos, se propone una revisión sistemática actualizada, con el **objetivo** de evaluar el efecto de la EPO exógena como renoprotector en modelos animales de daño renal.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática con el empleo de la metodología PRISMA, en el período abril-mayo de 2022, de artículos de revistas científicas, que evaluaron el efecto citoprotector de la EPO exógena en modelos animales de daño renal.

Las preguntas que orientaron la revisión fueron: ¿La administración de la EPO tendrá efectos beneficiosos sobre la morfología y la función renales? ¿Qué mecanismos moleculares estarán involucrados en estos efectos? ¿Qué modelos animales de daño renal son los más estudiados?

Se emplearon las bases de datos LILACS y Pubmed/Medline, y el motor de búsqueda de Google Académico. Para la utilización correcta de los términos de búsqueda, se consultaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH): "eritropoyetina", "enfermedad renal crónica". Las palabras clave en español utilizadas fueron: "nefropatía diabética", "daño renal agudo", "hipoxia renal", "renoprotector"; en inglés: "erythropoietin", "chronic kidney disease", "diabetic nephropathy", "acute kidney injury", "renal hypoxia", "renoprotective".

La sintaxis de búsqueda en la base de datos LILACS fue la siguiente:

(erythropoietin) AND (kidney injury) AND (renoprotective) OR (nephropathy) OR (chronic kidney disease) OR (animal model) AND (fulltext:("1" OR "1" OR "1" OR "1" OR "1") AND mj:("Eritropoyetina" OR "Lesión Renal Aguda" OR "Insuficiencia Renal Crónica" OR "Nefropatías Diabéticas" OR "Hipoxia" OR "Receptores de Eritropoyetina") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2012 TO 2022])

La sintaxis de búsqueda en la base de datos PubMed fue la siguiente:

((erythropoietin) AND (renal injury)) AND (treatment) Filters applied: Free full text, in the last 10 years, English, Spanish, MEDLINE.

Se realizó una búsqueda avanzada en Google Académico en la que se filtraron los artículos según criterios y palabras claves combinadas con los operadores booleanos AND y OR.

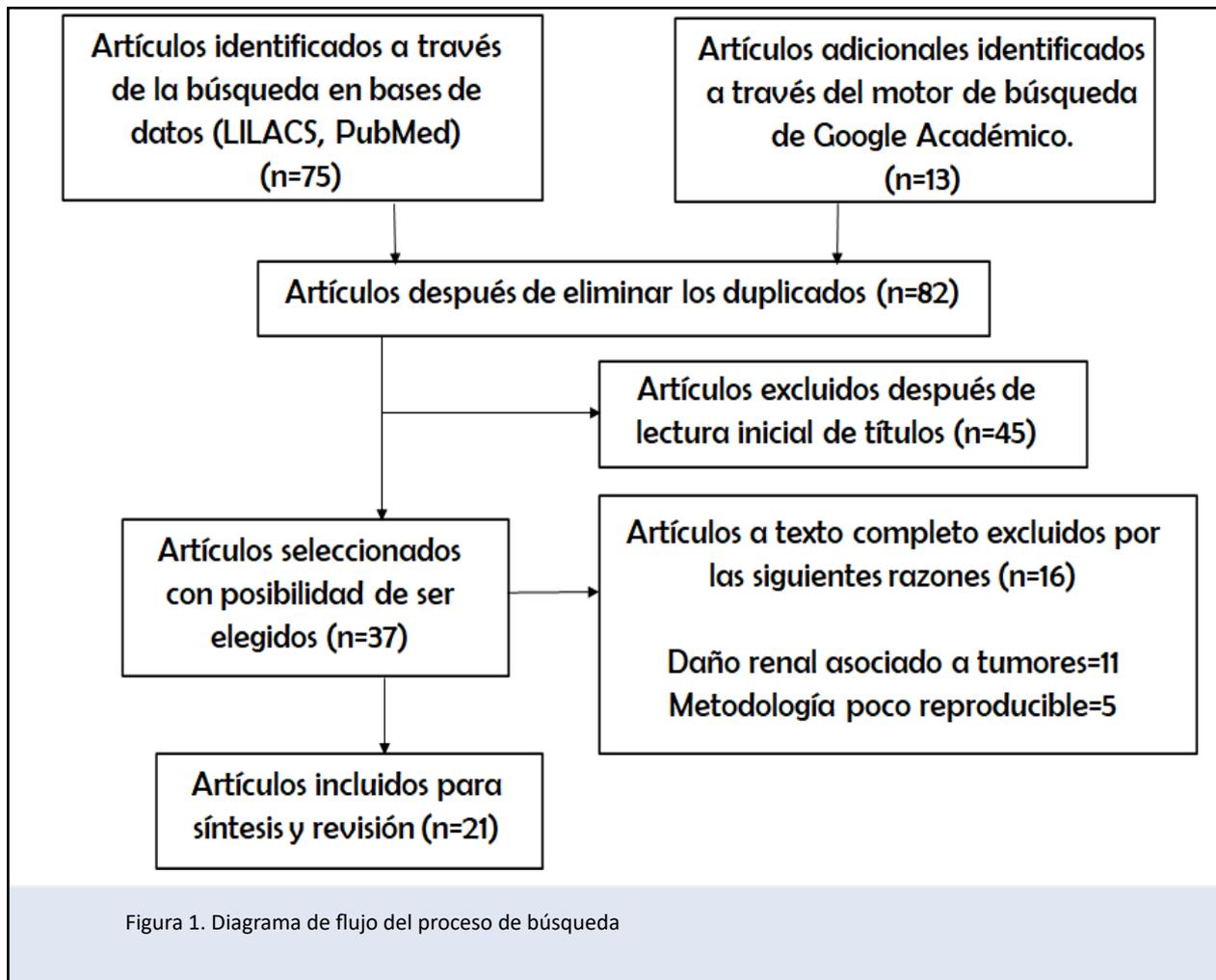
Los criterios de inclusión consistieron en: artículos originales en español o inglés, que evaluaran el efecto citoprotector de la EPO exógena en modelos animales de daño renal agudo o crónico, publicados en los últimos diez años.

Los criterios de exclusión aplicados fueron: artículos que no estuvieran disponibles a texto completo, estudios en modelos de daño renal secundario a tumores y artículos con una metodología poco reproducible.

En cada artículo seleccionado se identificó: el modelo de daño renal; el tipo, la línea, el sexo y la edad/peso de los animales; el tipo, la dosis, frecuencia, duración y vía de administración de la EPO; los principales resultados sobre los efectos y mecanismos renoprotectores de la EPO.

RESULTADOS

Con la estrategia de búsqueda empleada, se registraron 82 artículos, después de eliminar los duplicados. De estos, 61 fueron excluidos después de la lectura técnica y la aplicación de los criterios de exclusión, por lo que quedaron incluidos 21 artículos para síntesis y revisión. (Figura 1)



Para organizar la información obtenida de los artículos y su relevancia, se confeccionaron tablas en las que se agruparon los aspectos relacionados con los modelos de daño renal empleados, los animales utilizados y la EPO administrada (Tabla 1), así como los principales resultados de los estudios (Tabla 2).^(12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32)

Tabla 1: Características de los animales empleados y la eritropoyetina evaluada en modelos experimentales de daño renal

Modelo animal de daño renal	Animal Línea	Sexo	Edad semanas (S)/ peso (g)	Tipo de EPO	Dosis, frecuencia, duración. Vía de administración	Año Ref
Crónico del riñón trasplantado	Rata Wistar (donante) y Lewis (receptora)	-	210 - 250 g	Mouse EPO	(200 UI/ μ g) 30 μ g/kg inicial y 2,5 μ g/kg/S/ 21 y 180 días. SC.	2012 (12)
Agudo por endotoxemia y agudo por sepsis polimicrobiana	Rata WT C57BL/6 y β cR KO (B6.129S1-Csf2rbtm1Cgb/J)	Macho	8 y 32 S		1000 UI/kg, dosis única, después de inducir la sepsis. SC.	2013 (13)
Crónico por nefropatía diabética	Ratón db/db	Macho	16 S	EPO	20 UI/kg, 3 veces/S/ 2 S. IP.	2013 (14)
Crónico por ejercicio físico intenso	Rata Sprague-Dawley	Macho	8 S	Epoetina beta	2000 UI/Kg, 3 veces/S/ 4 S. IP.	2013 (15)
Agudo por asfisia perinatal	Rata Wistar	Macho y hembra	Recién nacidas	rhEPO,	2,5 μ g, dosis única, después de la asfisia. IP.	2014 (16)
Agudo por I/R	Rata Wistar	Macho	180 - 220 g		750, 1500 y 3000 UI/Kg, dosis única, antes de la isquemia. IP.	2015 (17)
Agudo por I/R	Rata Sprague-Dawley	Macho	220 - 250 g	EPO	3000 UI/kg, dosis única, antes de la isquemia. IP.	2016 (18)
Agudo por I/R y agudo por I/R sobre crónico	Rata Sprague-Dawley	Macho y Hembra	10, 20, 40 y 80 S	EPO	1000 UI/Kg	2016 (19)
Agudo por I/R	Rata Wistar albina	Macho	200 - 300 g	EPO	5000 UI/Kg /3 días, después de la isquemia. SC.	2016 (20)
Crónico por nefropatía diabética	Rata Sprague-Dawley	Macho	10 S	CEPO	5000 UI/kg, dosis única, antes de la isquemia. IP	2016 (21)
Agudo por I/R	Rata Wistar	Macho	230 - 300 g	EPO	500 UI/kg, 3 veces/S/ 12 S. IP.	2017 (22)
Crónico por nefropatía diabética	Rata Sprague-Dawley	Macho	8 S	EPO beta	5000 UI/kg, dosis única, antes de la isquemia. IP.	2018 (23)
Agudo del riñón trasplantado	Rata Lewis y Brown Norway	Macho	12 - 16 S	EPO	150 UI/kg, 3 veces/ S. Profiláctica/ 28 S. Terapéutica/ 8S. SC.	2018 (24)
Agudo por I/R en la diabetes	Rata Sprague-Dawley	-	170 - 190 g	Epoetina alfa	500 UI/Kg /7 días, después del trasplante. SC.	2019 (25)
Agudo por I/R	Rata Wistar	Macho	220 - 270 g	EPO	3000 UI/kg, dosis única, antes de la isquemia. IV.	2019 (26)
Agudo por I/R	Rata Wistar	-	200 - 250 g	rhEPO	1000 UI/kg, dosis única, antes de la isquemia. IP.	2020 (27)
Agudo por rotura de aneurisma aórtico abdominal	Rata Sprague-Dawley	Macho	420 \pm 60 g	EPO	2000 UI/kg, dosis única, antes de la isquemia. IP.	2020 (28)
Agudo por I/R	Ratón C57BL/6	Macho	10 S	EPO alfa	500 UI/kg, antes de la isquemia y después de la reperfusión. IP.	2020 (29)
Agudo por I/R en el riñón trasplantado	Rata (línea no precisada)	-	190 - 210 g	EPO	1000 UI/kg/ día/ 21 días. VO.	2020 (30)
Cónico inducido por la adenina	Rata Wistar	Macho	250 - 300 g	rEPO	1050 UI/kg/ S/ 4 S. SC.	2020 (31)

Leyenda: S- semanas; g- gramos; EPO- eritropoyetina; I/R- isquemia/reperfusión; β cR- receptor beta común; CEPO- eritropoyetina carbamylada; SC- vía subcutánea; IP- vía intraperitoneal; IV- vía intravenosa; VO- oral

Tabla 2. Principales resultados de estudios del efecto de la eritropoyetina en modelos animales de daño renal

Modelo animal de daño renal	Morfología renal	Biomarcadores	Año Ref
Crónico del riñón trasplantado	Menor apoptosis, inflamación, fibrosis, pérdida de capilares, glomeruloesclerosis y alteraciones de los podocitos.	Menor creatinina en sangre y albuminuria. En riñón: expresión de VEGF, EGF y angiopoyetina-1, activación de Akt, mayor Bcl-2, menor nitrotirosina e IgG.	2012 (12)
Agudo por endotoxemia y agudo por sepsis polimicrobiana	Los modelos no se asociaron con alteraciones morfológicas del riñón.	Menor creatinina y urea en sangre. En riñón: presencia de β cR, activación de Akt y eNOS, e inactivación de GSK-3 β y NF- κ B.	2013 (13)
Crónico por nefropatía diabética	Menor peso renal y pérdida de podocitos.	Menor albuminuria. En riñón: menor p27kip1 y mayor neurofilina 1.	2013 (14)
Crónico por ejercicio físico intenso	Menor apoptosis, lesión tubular, fibrosis, alteración de los podocitos y congestión de los glomérulos.	En riñón: actividad de PI3K.	2013 (15)
Agudo por asfixia perinatal	-	En riñón: menor creatinina C y KIM-1.	2014 (16)
Agudo por I/R	Menor alteración de la cápsula de Bowman, lesión tubular, congestión vascular e inflamación.	Menor urea, MDA y actividad de SOD en sangre. En riñón: menor MDA y actividad de GPx, y mayor NO y PI3K.	2015 (17)
Agudo por I/R	-	Menor creatinina y urea en sangre. Menor TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 en sangre y riñón. Menor TLR4 y NF- κ B en riñón.	2016 (18)
Agudo por I/R y agudo por I/R sobre crónico	Mayor peso renal y proliferación celular. Menor apoptosis. Mayor efecto con la CEPO.	Menor creatinina y urea en sangre. En riñón: mayor flujo sanguíneo y expresión de β cR. Mayor efecto con la CEPO.	2016 (19)
Agudo por I/R	Menor depósito hialino y alteraciones del grosor de la cápsula de Bowman.	-	2016 (20)
Crónico por nefropatía diabética	Menor inflamación, lesión tubular y fibrosis.	5000 UI/kg, dosis única, antes de la isquemia. IP	2016 (21)
Agudo por I/R	Menor necrosis tubular.	Menor TNF- α , IL-1 β , IL-4 e IFN- γ en sangre. Menor albuminuria. Mayor aclaramiento de creatinina. En riñón: menor MDA, y mayor GSH y actividad de SOD y GPx.	2017 (22)
Crónico por nefropatía diabética	Terapéutico: menor peso renal, lesión tubular, fibrosis e inflamación. Profiláctico: mayor daño.	Terapéutico: menor creatinina en sangre y albuminuria. Mayor aclaramiento de creatinina. Profiláctico: mayor albuminuria.	2018 (23)
Agudo del riñón trasplantado	Menor congestión e inflamación.	Menor creatinina, IFN- γ e IL-4, y mayor IL-10 y TLSP en sangre. En riñón: menor IFN- γ , IL-4, NF- κ B y caspasa 3, y mayor IL-10, TLSP, STAT6, JNK y p38.	2018 (24)
Agudo por I/R en la diabetes	Menor hemorragia intersticial, degeneración vacuolar tubular, apoptosis y cilindros urinarios.	Menor creatinina y urea en sangre. En riñón: menor IL-6 y MDA, y mayor IL-10, GSH y actividad de SOD y CAT.	2019 (25)
Agudo por I/R	-	Menor creatinina, urea, TNF- α e IL-6 en sangre. Menor N-acetil- β -(D)-glucosaminidasa en orina. En riñón: menor MDA, y mayor GSH y actividad de SOD y CAT.	2019 (26)
Agudo por I/R	Menor necrosis tubular y atrofia glomerular.	Menor creatinina y urea en sangre.	2020 (27)
Agudo por rotura de aneurisma aórtico abdominal	Menor degeneración del epitelio tubular y congestión intertubular.	Menor creatinina, urea y TNF- α en sangre. En riñón: menor MDA.	2020 (28)
Agudo por I/R	Menor daño tubular, apoptosis e infiltración de macrófagos.	Menor creatinina y urea en sangre. En riñón: menor 8-oxo-desoxiguanosina, ICAM-1, MCP-1, Bax, NF- κ B y activación del inflamasoma, y mayor Bcl-2 y Bcl-xL.	2020 (29)
Agudo por I/R en el riñón trasplantado	Menor área de necrosis.	Menor creatinina, urea, IL-6, IL-1 β y TNF- α , y mayor GSH y actividad de SOD, GPx y CAT en sangre. En riñón: menor MDA.	2020 (30)
Cónico inducido por la adenina	Menor infiltrado inflamatorio, atrofia tubular y fibrosis.	Menor creatinina y urea en sangre. Mayor filtrado glomerular. En riñón: expresión de β cR y menor expresión de marcadores de atrofia tubular y fibrosis.	2020 (31)
Agudo por I/R	Menor daño vascular, inflamación, alteración de los podocitos, apoptosis y descamación celular tubular.	Menor creatinina y urea en sangre. En riñón: menor TNF- α , IL-1 β , MDA, NF- κ B, Bax y caspasa 3, y mayor Bcl-2, eNOS, y actividad de SOD, GPx, PI3K y Akt.	2022 (32)

Leyenda: I/R- isquemia/reperfusión; VEGF- factor de crecimiento endotelial vascular; EGF- factor de crecimiento endotelial; Akt- serina-treonina kinasa; Bcl-2- proteína antiapoptótica; IgG- inmunoglobulina G; β cR- receptor beta común; eNOS- óxido nítrico sintetasa endotelial; GSK-3 β - glucógeno sintetasa kinasa-3 beta; NF- κ B- factor nuclear κ B; p27kip1- inhibidor del ciclo celular; PI3K- fosfatidilinositol 3- kinasa; KIM-1- molécula-1 de lesión renal; MDA- malonilaldehído; SOD- superóxido dismutasa; GPx- glutatión peroxidasa; NO- óxido nítrico; TNF- α - factor de necrosis tumoral alfa; IL- interleucina; TLR4- receptor-4 tipo toll; CEPO- eritropoyetina carbamida; IFN- γ - interferón gamma; iNOS- óxido nítrico sintetasa inducible; GSH- glutatión reducido; TLSP- linfopoyetina tímica estromal; STAT6- transductor de señales y activador de la transcripción 6; JNK y p38- miembros de la familia de las proteínas kinasas activadas por mitógenos; CAT- catalasa; ICAM-1- molécula-1 de adhesión intercelular; MCP-1- proteína-1 quimioatrayente de monocitos; Bax- proteína antiapoptótica; Bcl-xL- proteína antiapoptótica

DISCUSIÓN

Modelos animales estudiados

Pocos estudios fueron realizados en modelos de daño renal crónico (n=6), con un predominio de los modelos de nefropatía diabética (n=3), lo que se corresponde con la alta incidencia de la ERC en los pacientes diabéticos.^(2,3) Los modelos más estudiados fueron los de daño renal agudo (n=15) y entre estos los descritos como modelos de daño renal agudo por isquemia/reperfusión (I/R) (n=11). Otros modelos de daño renal agudo investigados fueron definidos como de trasplante renal (n=1), sepsis (n=1), ruptura de aneurisma aórtico abdominal (n=1) y asfixia perinatal (n=1). Sin embargo, se sabe que la I/R es la causa principal del fallo renal en numerosas condiciones de estrés agudo, como el trasplante renal, el shock séptico, el shock hipovolémico y la asfixia perinatal,^(16,24,26,30) por lo que se puede afirmar que es un mecanismo implicado en todos los modelos de daño renal agudo referidos en la presente revisión.

A pesar de que el daño renal agudo por I/R tiene una elevada incidencia y constituye un riesgo principal para el desarrollo de la ERC,⁽²⁶⁾ han sido escasos los avances en las estrategias de prevención y tratamiento.⁽³²⁾ Lo anterior pudiera explicar el predominio de los estudios dedicados a evaluar alternativas para reducir el daño renal agudo por I/R.

Animales empleados

La mayoría de los estudios (n=19) se realizaron en ratas, con mayor frecuencia de las líneas Sprague-Dawley (n=8) y Wistar (n=8), y el resto en ratones. Las ratas y los ratones son los roedores más utilizados en la experimentación animal, debido a sus semejanzas genéticas, anatómicas y fisiológicas con el humano, su bajo costo económico y las facilidades de mantenimiento,⁽³³⁾ entre otras ventajas. La preferencia del uso de las ratas con respecto a los ratones puede deberse a que su mayor tamaño facilita la realización de los procedimientos experimentales, además de su alta adaptabilidad y resistencia.⁽³⁴⁾

La edad de los animales se relacionó con el modelo de daño renal estudiado; en unos casos se reportaron las semanas o meses de vida y en otros el peso corporal en gramos, que en la mayoría correspondieron con animales adultos. Se encontró un predominio de los estudios en animales machos (n=17), lo que coincide con el mayor uso de este sexo en la evaluación experimental de agentes terapéuticos, por las posibles modificaciones que podría causar el ciclo estral de las hembras en los resultados.⁽³³⁾

Tipo de EPO administrada

Aunque en todos los trabajos revisados se empleó EPO recombinante, la forma de referirse a ella fue muy variada. En algunos se especifica como mouse EPO, rhEPO, rEPO, epoetina alfa o EPO alfa, epoetina beta o EPO beta, darbepoetina alfa y CEPO (EPO carbamilada). Sin embargo, en la mayor parte de los artículos se utiliza solo el término EPO (n=12), por lo que no es posible identificar el tipo más usado.

Existen distintas variantes de la EPO recombinante con actividad hematopoyética, en las que se incluyen las epoetinas alfa y beta, y la darbepoetina alfa. Estas variantes difieren de la EPO fisiológica y también entre ellas en la composición y estructura de los glúcidos constituyentes, con implicaciones en su farmacocinética y la afinidad del receptor.⁽⁸⁾ Además de las variantes hematopoyéticas, se han desarrollado derivados que no estimulan la eritropoyesis, como la asialo-eritropoyetina, la eritropoyetina carbamilada y el ARA 290.⁽⁹⁾ A pesar de las diferencias, todas las variantes de la EPO han demostrado tener efectos citoprotectores,⁽⁹⁾ lo que se evidenció en los resultados de los estudios analizados en la presente revisión.

Dosis, frecuencia y vía de administración de la EPO

Las dosis de EPO utilizadas en la mayor parte de los estudios (n=18) se encontraron en el rango de 500 UI/kg – 5000 UI/kg, con un predominio de la dosis de 1000 UI/kg (n=6). En humanos, la dosis máxima recomendada de la EPO es 1 050 UI/kg/semana (80 000 UI para un adulto con peso normal). Como el peso promedio de las ratas y los ratones adultos es de 25 g – 40 g y de 300 g – 500 g, respectivamente, las dosis recomendadas de la EPO debieran ser de 30 UI/kg/semana para los ratones y de 400 UI/kg/semana para las ratas.⁽³³⁾ Por lo anterior, las dosis de EPO empleadas con mayor frecuencia pueden considerarse altas, lo que se corresponde con lo reportado en la literatura^(10,31) sobre la necesidad de altas concentraciones de la EPO para lograr los efectos citoprotectores, debido a la baja afinidad de los TPR.

En cuanto a la frecuencia de la administración de la EPO, la gran variabilidad encontrada se relaciona con la diversidad de modelos y los distintos efectos evaluados. En los modelos de daño renal agudo se utilizaron esquemas de dosis única (n=10) o de dosis múltiples (n=5), estos últimos en días consecutivos, durante tres, siete o 21 días. En los modelos de daño renal crónico solo se emplearon esquemas de dosis múltiples, con mayor frecuencia de tres veces por semana (n=5), y con una duración que varió de 2 - 28 semanas. Por otra parte, en la mayoría de los estudios de daño renal agudo, la EPO se administró antes de inducir el daño (n=9), y en solo dos estudios de daño renal crónico se administró después de establecida la nefropatía, por lo que predominó la evaluación del efecto de la EPO en la prevención del daño.

La vía de administración de la EPO más empleada fue la intraperitoneal (n=13), seguida de la subcutánea (n=6). La vía intraperitoneal es bien tolerada por los animales, permite la administración segura de grandes volúmenes de líquidos, garantiza una absorción más rápida y completa que las vías subcutánea y oral, y su técnica es más fácil y factible para la administración repetida de sustancias que la vía intravenosa.⁽³⁵⁾ Estas y otras ventajas hacen que la vía intraperitoneal sea una de las más utilizadas en los estudios experimentales en roedores, como se evidencia en la presente revisión.

Efectos y mecanismos renoprotectores de la EPO

En todos los trabajos se encontraron efectos favorables de la EPO en los modelos animales de daño renal, tanto agudo como crónico. En uno de los estudios⁽²³⁾ se observó un efecto beneficioso de la epoetina alfa después de establecida la nefropatía diabética, pero se incrementaron los daños cuando se utilizó de forma profiláctica; en este último caso la epoetina alfa se administró durante 28 semanas, lo cual pudiera ser otra evidencia del efecto perjudicial del uso prolongado de las formas hematopoyéticas de la EPO.^(9,10)

El efecto renoprotector de la EPO se evidenció en el peso (n=3) y la histología renal (n=18), así como en la disminución de los marcadores de daño tisular cistatina C, KIM-1 (n=1) y N-acetil-β-(D)-glucosaminidasa (n=1), así como otros de atrofia tubular y fibrosis (n=1). Los beneficios se manifestaron en una mejor función renal (n=18), con menores niveles de creatinina (n=15) y urea en la sangre (n=12), disminución de la albuminuria (n=4) e incremento del aclaramiento de la creatinina (n=3).

Se sabe que el primer paso en la acción de la EPO es su unión al TPR, que es un heterodímero formado por dos subunidades del EPOR y dos subunidades del receptor β-común de citocinas (βcR).⁽¹⁰⁾ La presencia del βcR en el tejido renal fue demostrada en varios estudios (n=3), en los que se corroboró que es imprescindible para desencadenar los efectos renoprotectores de la EPO.

La formación del complejo EPO/TPR estimula la autofosforilación y activación de la JAK2 (Janus kinasa 2), con lo se desencadenan tres rutas de señalización intracelular: la vía del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT), la vía de la fosfatidilinositol-3-kinasa y la Akt o proteína kinasa B (PI3K/Akt), y la cascada de las proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK).^(9,10) La vía de las STAT está implicada en mecanismos de supervivencia celular y resistencia a la apoptosis. Por la vía PI3K/Akt se fosforila e inhibe la glucógeno sintasa kinasa 3 beta (GSK-3β), lo que inhibe la apoptosis y reduce la inflamación;⁽¹⁰⁾ los efectos de la inhibición de la GSK-3β son mediados, al menos en parte, por la inactivación del factor de transcripción nuclear κB (NF-κB), que regula la expresión de genes que codifican mediadores locales y sistémicos de la inflamación y factores apoptóticos, entre otros.⁽¹³⁾ Por su parte, la cascada de las MAPK también inhibe a la GSK-3β y reduce la inflamación.⁽¹⁰⁾

En algunos estudios (n=4) se demuestra que la disminución de la apoptosis es un mecanismo por el que la EPO ejerce su acción citoprotectora en el riñón. En presencia de la EPO, en el tejido renal se observó un incremento de la expresión de efectores anti-apoptóticos, como el Bcl-2 (n=3) y el Bcl-XL,⁽²⁹⁾ y una menor expresión de efectores pro-apoptóticos, como el Bax y la caspasa 3 (n=2); estos efectos se asociaron a evidencias de la activación de las vías de señalización PI3K/Akt (n=3) y STAT6/MAPK/NF-κB (n=1).

Por otra parte, un estudio⁽¹⁴⁾ sugiere que la EPO puede tener efectos beneficiosos en la nefropatía diabética, por regeneración de la barrera de filtración. Los autores observaron una recuperación del número de podocitos, asociada a la disminución de la expresión del inhibidor del ciclo celular p27kip1 y al incremento de la expresión de la neurofilina 1, lo que indica un efecto pro-poliferativo de la EPO.

Otros resultados mostraron que la EPO contribuye a la restauración vascular del tejido renal, por estimulación de la expresión de factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento endotelial (EGF) y la angiopoyetina-1 (n=1). Además, se observó que en presencia de la EPO se incrementa la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) (n=3) y la inducible (iNOS) (n=1), así como el óxido nítrico (NO) (n=2); el NO causa vasodilatación local, inhibición de la adhesión de plaquetas y neutrófilos, y regulación de la angiogénesis, lo que favorece el flujo de sangre (n=1) y la recuperación del tejido lesionado. En algunos estudios se comprobó que en estos efectos de la EPO media la activación de la vía PI3K/Akt (n=3), con inhibición secundaria de la GSK-3β/NF-κB (n=1).

El efecto de la EPO en el estrés oxidativo que acompaña al daño renal, tanto agudo como crónico, también fue explorado en los trabajos revisados (n=10). Las determinaciones en la sangre y el tejido renal de los animales que recibieron la EPO mostraron una disminución de los marcadores de daño oxidativo a biomoléculas malonildialdehído (MDA, n=8), 8-oxo-desoxiguanosina (n=1) y nitrotirosina (n=1), y un incremento de los antioxidantes glutatión reducido (GSH, n=4), superóxido dismutasa (SOD, n=7), catalasa (CAT, n=3) y glutatión peroxidasa (GPx, n=4). Lo anterior demuestra que la acción antioxidante de la EPO es uno de los mecanismos implicados en su efecto renoprotector.

El efecto anti-inflamatorio de la EPO ha sido bien documentado en diversos modelos animales de inflamación⁽³³⁾ y fue el más investigado y demostrado en los estudios incluidos en la presente revisión (n=11). La EPO no solo disminuyó la liberación de mediadores pro-inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, n=7), el interferón gamma (IFN-γ, n=2), las interleucinas IL-1 (n=1), IL-1beta (n=3), IL-4 (n=2), IL-6 (n=5) e IL-8 (n=1), la inmunoglobulina G (IgG, n=1), la molécula -1 de adhesión intercelular (ICAM-1, n=1), la proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1, n=1) y los marcadores del inflammasoma (n=1), sino que incrementó los mediadores anti-inflamatorios IL-10 (n=2) y la linfopoyetina tímica estromal (TLSP, n=1).

En algunos trabajos se observó que los efectos anti-inflamatorios de la EPO se relacionaron con la activación de las vías PI3K/Akt (n=2) y STAT6/MAPK/NF-κB (n=1).

En otro estudio⁽¹⁸⁾ se encontró una disminución de la expresión del receptor-4 tipo toll (TLR4) y del NF-kB; el TLR4 es esencial en la regulación de la respuesta inflamatoria, debido a que activa al NF-kB y la liberación secundaria de mediadores pro-inflamatorios, por lo que la EPO puede reducir el daño renal por inhibición de la vía TLR4/NF-kB.

Como puede apreciarse, en todos los artículos revisados se evidencia que la EPO exógena aporta beneficios morfo-funcionales al riñón en situaciones de daño, tanto agudo como crónico. Los mecanismos de protección incluyen la inhibición de la apoptosis, la estimulación de la proliferación celular y la restauración vascular, así como la reducción del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. Son escasos los estudios que evalúan el efecto renoprotector de la EPO en modelos de daño renal crónico, pero se aprecia el interés de la comunidad científica en encontrar estrategias para prevenir o reducir el daño renal agudo por I/R, lo que se corresponde con su elevada incidencia y alto riesgo para el desarrollo de la ERC.

CONCLUSIONES

La EPO tiene efectos renoprotectores en modelos animales de daño renal, por mecanismos antiapoptóticos, pro-proliferativos, angiogénicos, antioxidantes y anti-inflamatorios, por lo que pudiera ser considerada en estrategias futuras para prevenir o reducir la enfermedad renal, tanto aguda como crónica.

RECOMENDACIONES

Incrementar las investigaciones que evalúen el efecto de la EPO exógena en el daño renal crónico, así como los efectos de variantes no hematopoyéticas, que eliminan el riesgo de las complicaciones cardiovasculares asociadas al uso de las variantes hematopoyéticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginarte GM, Domínguez EG, Marín DP. Enfermedad renal crónica, algunas consideraciones actuales. *Multimed [Internet]*. 2020; 24(2). Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1929>
2. Castellanos Castillo Y, Fong Estrada JA, Vázquez Trigo JM, Fong J. Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Medisan [Internet]*. 2018; 22(2):142-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000200004
3. Pavón-Rojas AJ, Escalona-González SO, Cisneros-Reyes L, González-Milán ZC. Microalbuminuria: método de detección precoz de enfermedad renal crónica en diabéticos. *SPIMED [Internet]*. 2020; 1(2):15. Disponible en: <http://www.revspimed.sld.cu/index.php/spimed/article/view/15>
4. Gutiérrez-Montenegro LM, Ortiz-Peralta D, Bueno-López JE, Parra-Charris AE, Murillo-Moreno LÁ, Celis-Regalado LG. Revisión de nefropatía diabética. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo [Internet]*. 2021; 8(1). Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/698/895>
5. Díaz AP, Rodríguez JLC, Navia GCR, García FG, Lora HR. Características demográficas y causas de insuficiencia renal crónica en pacientes dialíticos de un hospital habanero. *Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García" [Internet]*. 2021; 9(1):8-19. Disponible en: <http://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcgurn:nbn:de:0000-ahcg.v9i1.594>
6. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2021 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2022. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
7. Salanova Villanueva L, Santos Sánchez-Rey B, Sanz Saínz M. Mecanismos inflamatorios y fibróticos en la enfermedad renal. Protagonistas y terapéutica. *Revista del Laboratorio Clínico [Internet]*. 2018; 11(4):227-37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888400817301228>
8. Vittori D, Chamorro ME, Nesse A. Eritropoyetina como agente eritropoyético y no eritropoyético: consideraciones terapéuticas. *Acta bioquímica clínica latinoamericana [Internet]*. 2016; 50(4):773-82. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572016000400025
9. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. *Frontiers in Physiology [Internet]*. 2020; 10:1534. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.01534/full>
10. Peng B, Kong G, Yang C, Ming Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell death & disease [Internet]*. 2020; 11(2):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-020-2276-8>
11. Brines M, Cerami A. The Receptor That Tames the Innate Immune Response. *Molecular Medicine [Internet]*. 2012; 18(3):486-96. Disponible en: <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00414>
12. Cassis P, Gallon L, Benigni A, Mister M, Pezzotta A, Solini S, et al. Erythropoietin, but not the correction of anemia alone, protects from chronic kidney allograft injury. *Kidney international [Internet]*. 2012; 81(9):903-18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815554082>

13. Coldewey SM, Khan AI, Kapoor A, Collino M, Rogazzo M, Brines M, et al. Erythropoietin attenuates acute kidney dysfunction in murine experimental sepsis by activation of the β -common receptor. *Kidney international* [Internet]. 2013; 84(3):482-90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815559838>
14. Loeffler I, Ruster C, Franke S, Liebisch M, Wolf G. Erythropoietin ameliorates podocyte injury in advanced diabetic nephropathy in the db/db mouse. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* [Internet]. 2013; 305(6):F911-F8. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00643.2012>
15. Lin X, Jiang C, Luo Z, Qu S. Protective effect of Erythropoietin on renal injury induced in rats by four weeks of exhaustive exercise. *BMC nephrology* [Internet]. 2013; 14(1):1-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2369-14-130>
16. Stojanović VD, Vučković NM, Barišić NA, Srdić B, Doronjski AD, Peco Antić AE. Early biomarkers of renal injury and protective effect of erythropoietin on kidneys of asphyxiated newborn rats. *Pediatric Research* [Internet]. 2014; 76(1):11-6 pp. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr201450>
17. Liu L, Liu C, Hou L, Lv J, Wu F, Yang X, et al. Protection against ischemia/reperfusion-induced renal injury by co-treatment with erythropoietin and sodium selenite. *Molecular Medicine Reports* [Internet]. 2015; 12(6):7933-40. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/12/6/7933>
18. Liao J-G, Li M-Y, Wang X-H, Xie Q. The protective effect of erythropoietin pretreatment on ischemic acute renal failure in rats. *Journal of Acute Disease* [Internet]. 2016; 5(5):408-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2221618916301147>
19. Tögel FE, Ahlstrom JD, Yang Y, Hu Z, Zhang P, Westenfelder C. Carbamylated erythropoietin outperforms erythropoietin in the treatment of AKI-on-CKD and other AKI models. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2016; 27(11):3394-404. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/27/11/3394.short>
20. Banaei S, Ahmadiasl N, Alihemmati A. Comparison of the protective effects of erythropoietin and melatonin on renal ischemia-reperfusion injury. *Trauma monthly* [Internet]. 2016; 21(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124127/>
21. Eren Z, Günal MY, Arı E, Çoban J, Çakalağaoğlu F, Çağlayan B, et al. Pleiotropic and renoprotective effects of erythropoietin beta on experimental diabetic nephropathy model. *Nephron* [Internet]. 2016; 132(4):292-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000444649>
22. Elshiekh M, Kadkhodae M, Seifi B, Ranjbaran M, Askari H. Up-regulation of nitric oxide synthases by erythropoietin alone or in conjunction with ischemic preconditioning in ischemia reperfusion injury of rat kidneys. *General physiology and biophysics* [Internet]. 2017; 36(3):281-8. Disponible en: https://doi.org/10.4149/gpb_2016058
23. Fouda A-M, Ashour RH, El-Banna F, Saad MA, Mostafa FA, Fouda MI. Differential Effects of Low-Dose Erythropoietin in Rat Model of Diabetic Nephropathy. *Advances in Medicine and Medical Research* [Internet]. 2018; 1(1):25-33. Disponible en: <http://www.manspub.com/ojs3/index.php/AMMR/article/view/17>
24. Zhang J, Zhao D, Na N, Li H, Miao B, Hong L, et al. Renoprotective effect of erythropoietin via modulation of the STAT6/MAPK/NF- κ B pathway in ischemia/reperfusion injury after renal transplantation. *international journal of molecular medicine* [Internet]. 2018; 41(1):25-32. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijmm/41/1/25>
25. Tang Y, Tang J, Qian P, Zhang Y, Shen R, Shen X, et al. Recombinant human erythropoietin restrains oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats exposed to renal ischemia reperfusion injury. *Transplantation Proceedings* [Internet]. 2019; 51(6):2076-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134519302301>
26. Elshiekh M, Kadkhodae M, Seifi B, Ranjbaran M. Additional effects of erythropoietin pretreatment, ischemic preconditioning, and N-acetylcysteine posttreatment in rat kidney reperfusion injury. *Turkish Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2019; 49(4):1249-55. Disponible en: <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol49/iss4/41/>
27. Golmohammadi M-G, Ajam R, Shahbazi A, Chinifroush-Asl MM, Banaei S. Protective effect of vitamin D3 and erythropoietin on renal ischemia/reperfusion-induced liver and kidney damage in rats. *Journal of Hermed Pharmacology* [Internet]. 2020; 9(3):293-9. Disponible en: <http://herbmedpharmacol.com/Article/jhp-35611>
28. Altun G, Cakiroglu Y, Pulathan Z, Yulug E, Mentese A. Renoprotective potential of exogen erythropoietin on experimental ruptured abdominal aortic aneurysm model: An animal study. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* [Internet]. 2020; 23(2):271. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211356/>
29. Kwak J, Kim JH, Jang HN, Jung MH, Cho HS, Chang S-H, et al. Erythropoietin ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via inflammasome suppression in mice. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020; 21(10):3453. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/10/3453>

30. Ye L, Xiao F, Xie J, Feng L, Tang Z, Chen E, et al. Synergistic renoprotective effects of sesame oil and erythropoietin on ischemic kidney injury after renal transplantation. *AMB Express* [Internet]. 2020; 10(1):1-7. Disponible en: <https://amb-express.springeropen.com/articles/10.1186/s13568-019-0934-y>
31. Vázquez-Méndez E, Gutiérrez-Mercado Y, Mendieta-Condado E, Gálvez-Gastélum FJ, Esquivel-Solís H, Sánchez-Toscano Y, et al. Recombinant erythropoietin provides protection against renal fibrosis in adenine-induced chronic kidney disease. *Mediators of inflammation* [Internet]. 2020; 2020:8937657. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/8937657/>
32. El-Maadawy WH, Hassan M, Hafiz E, Badawy MH, Eldahshan S, AbuSeada A, et al. Co-treatment with Esculin and erythropoietin protects against renal ischemia–reperfusion injury via P2X7 receptor inhibition and PI3K/Akt activation. *Scientific reports* [Internet]. 2022; 12(1):[1-12 pp.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-09970-8>
33. Silva I, Alípio C, Pinto R, Mateus V. Potential anti-inflammatory effect of erythropoietin in non-clinical studies in vivo: A systematic review. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021; 139:111558. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111558>
34. Martí A, Tapiz C. Modelos murinos para el estudio de la diabetes tipo 2: una revisión sistemática. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes* [Internet]. 2019; 9:165-78. Disponible en: https://www.reistaalad.com/frame_esp.php?id=412
35. Al Shoyaib A, Archie SR, Karamyan VT. Intraperitoneal route of drug administration: should it be used in experimental animal studies? *Pharmaceutical research* [Internet]. 2020; 37:1-17. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-019-2745-x>

Conflicto de intereses

Las autoras refieren no tener conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Mónica Elena Fernández Jiménez: Realizó búsqueda de información, análisis de contenido, redacción–borrador original, redacción–revisión y edición.

Tammy Fernández Romero: Conceptualización del estudio, búsqueda de información, análisis de contenido, redacción–borrador original, redacción–revisión y edición.

Ambas autoras participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.