

## Niveles séricos de eritropoyetina en sujetos sanos estudiados en el valle de México

Manuel R Morales-Polanco,\* Susana Guerrero-Rivera,\* Elizabeth Sánchez-Valle,\*  
Enrique Gómez-Morales,\* Felipe Gordon-Barabejzyk,\*\* Malva Mejía-Arregui,\*\*  
Oliva Rosales-Orozco\*\*

### Resumen

*La eritropoyetina (EPO) es el factor humoral directamente responsable de la eritropoyesis, y su secreción se relaciona con el grado de oxigenación tisular. En altitudes por arriba del nivel del mar, las concentraciones de oxígeno son menores, lo que podría influir en los niveles séricos de EPO y de esta manera explicar el aumento de las cifras de hemoglobina y hematocrito. Por otro lado, la determinación de sus niveles sanguíneos es de gran importancia tanto en el diagnóstico diferencial de las anemias, como en el estudio de la eritrocitosis, en especial la policitemia rubra vera, enfermedad en la que sus niveles son normales o bajos. Por tal motivo estimamos conveniente determinar las cifras que podrían ser consideradas como valores de referencia en población residente en la ciudad de México.*

*Se estudió un total de 220 sujetos sanos. 168 hombres y 52 mujeres. Los niveles de EPO sérica, determinados por radioinmunoanálisis resultaron, en todo el grupo, con una mediana (Md) de 7.5 mU/ml, con un intervalo percentilar, (IP) de 1 a 18; en el sexo masculino la Md fue de 7.6 con un IP de 1 a 18 y en el sexo femenino Md de 7.5 con un IP de 1 a 16.9.*

*No se encontraron diferencias con los valores de referencia informados en otras poblaciones.*

**Palabras clave:** Eritropoyetina, valores normales

### Summary

*Erythropoietin (EPO) is the hematopoietic growth factor that regulates red cell production. There is a direct relationship between its secretion and tissue hypoxia.*

*Above sea level, oxygen concentration diminishes. This causes an increase of hemoglobin and hematocrit, this effect could be the consequence of higher EPO levels. Currently, evaluation of baseline serum EPO levels is very important in the differential diagnosis of anemia and erythrocytosis.*

*The purpose of the present work was to report the EPO levels on a group of healthy blood donors living in Mexico City, 2,240 m above sea level. Two-hundred twenty blood donors were selected to measure serum EPO, there were 168 males and 52 females. Median EPO levels of the entire population were 7.5 mU/mL (percentile interval, PI, 1-18). Median EPO levels were 7.6 (PI 1-18) and 7.5 (PI 1-16.9) for men and women, respectively. We did not find differences in serum EPO levels among previous reports in other populations and the values determined in this study.*

**Key words:** Erythropoietin, normal values

\*Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda".

\*\*Medicina Nuclear, Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda".

\*\*\*Banco Central de Sangre.

Todos los autores son del Centro Médico Nacional Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social

Correspondencia y solicitudes de correspondencia: R. Morales Polanco, Pregonero 70, Coma del Sur, México, D.F. C.P. 01430

Teléfono: 602 5593 y 588 79 86; Fax: 578 0407

## Introducción

En el ser humano, la eritropoyetina (EPO) es el factor estimulante del crecimiento hematopoyético que regula la producción de eritrocitos, como tal, es el elemento fundamental para recuperar la masa eritrocitaria cuando ésta disminuye por cualquier razón.<sup>1</sup>

La mayor parte de la EPO sanguínea se produce en el riñón, cantidades pequeñas se forman en el hígado y en los macrófagos de la médula ósea (MO)<sup>2-4</sup> y la hipoxemia es el estímulo más importante para aumentar su síntesis.<sup>5-7</sup> La EPO actúa junto con otros factores de crecimiento hematopoyéticos como la IL-3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM), para estimular la proliferación y maduración de los progenitores eritroides en la MO.<sup>1</sup> Es por ello que la disminución o aumento de sus niveles, modifica también la actividad eritropoyética de este tejido y su cuantificación es de suma utilidad para el diagnóstico diferencial entre las diversas causas de anemia y de eritrocitosis. Además, sus niveles séricos deben ser considerados en vista de la aplicación terapéutica de la EPO recombinante humana (EPO-rH) en diversas enfermedades.<sup>8,9</sup>

Por lo anterior, es necesario contar con cifras de referencia, ya que tales valores pueden variar según la población que se estudia y de acuerdo a la altitud en la que se localiza su hábitat. Hasta el momento no hay un estudio que valore las cifras de referencia de EPO relacionada con los índices eritrocitarios, niveles de ferritina, folatos y vitamina B<sub>12</sub>, que podrían influir en ellas. Con base a lo anterior se realizó el presente trabajo con el fin de establecer los valores de referencia de EPO en individuos sanos, residentes en la ciudad de México.

## Material y métodos

Los individuos que participaron en la prueba para determinación de los niveles séricos de EPO, en el presente estudio, fueron sujetos adultos sanos de ambos sexos, que acudieron del 27 al 30 de junio de 1994 en calidad de donadores voluntarios al Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Para su inclusión se tomaron en cuenta los siguientes requisitos:

1. Edad mínima de 18 años y máxima de 55.
2. Peso corporal  $\geq$  50 kg.
3. En los seis meses previos al estudio, no haber tenido enfermedad febril de más de ocho días de duración, hemorragia de cualquier etiología o haber donado sangre o sus fracciones.
4. Examen médico normal.
5. Ausencia de embarazo.
6. Residir en la ciudad de México por lo menos durante el último año y haber permanecido en la misma los últimos 15 días.
7. Nivel de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e índices eritrocitarios tales como volumen corpuscular medio (VCM), y concentración de Hb corpuscular media (CMHC) normales, de acuerdo con valores previamente determinados.<sup>10</sup>

La obtención de la muestra de sangre para cuantificar los valores sanguíneos de la fórmula roja y niveles séricos de EPO, ferritina, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, se realizó mediante punción venosa, removiendo el torniquete del brazo del sujeto para colectar inmediatamente después, 10 ml de sangre con anticoagulante EDTA.

Los índices eritrocitarios fueron procesados en una máquina contadora de células tipo Cell - Dyn 3000 (Unipath) modelo CD 3000DT, en las primeras cuatro horas del mismo día de obtención de la muestra sanguínea.

Para la determinación de la EPO, ferritina, vitamina B<sub>12</sub> y folatos sanguíneos, el suero se conservó a  $< 20^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de procesarlo.

La cuantificación de la EPO se realizó mediante radioinmunoanálisis (RIA), empleando un equipo comercial que utiliza reactivos obtenidos por tecnología recombinante (DSL-1100 *Erythropoietin* Double Antibody RIA Kit de Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, EUA). Con este equipo, la EPO inmunorreactiva del suero se correlaciona bien con la EPO biológicamente activa.<sup>11</sup> Con el fin de corroborar la presencia de niveles normales de hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, se realizaron éstos en los primeros 80 pacientes. Las determinaciones de ferritina se efectuaron también mediante RIA con un equipo Kodak Ferritin RIA Kit (*Kodak Clinical Diagnostics* LTD, Amersham UK) y las de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> con el Kodak Vitamin B<sub>12</sub>/Folate Dual RIA Kit (*Kodak Clinical Diagnostics* LTD, Amersham UK).

El estudio estadístico fue de tipo descriptivo con base en mediana y percentila<sup>12</sup> (2.5 y 97.5), para definir los valores de referencia.

## Resultados

Del total de 220 individuos valorados, 168 fueron hombres y 52 mujeres; la media de la edad fue de  $31 \pm 10$  años. El valor medio de la Hb fue de  $15.91 \pm 1.23$  gr/dl; el del Hto  $0.4710.03$ , y el del VCM de  $89.28 \pm 2.7$  fl. El promedio del valor de ferritina fue de  $153.17$  ng/ml, de lavitamina B<sub>12</sub>  $446.42$  pg/ml, y del ácido fólico,  $3.01$  ng/ml.

Los niveles de EPO del suero, en todo el grupo presentaron una mediana (Md) de  $7.5$  mU/ml (Figura 1), con un intervalo percentilar (IP) de 1 a 18. En el sexo masculino una Md de  $7.6$  mU/ml con un IP de 1 a 18 y en el sexo femenino con un Md de  $7.5$  mU/ml con IP de 1 a 16.9.

## Discusión

La determinación de los valores de la EPO ha sido facilitada por la disponibilidad de métodos como el de RIA<sup>11,13</sup> empleado en el presente trabajo. A diferencia de los métodos biológicos, este procedimiento permite determinar cantidades muy pequeñas de la EPO, con mayor sensibilidad y especificidad.<sup>14,15</sup>

La importancia de la determinación de los niveles sanguíneos de EPO reside en que su cuantificación es útil en el diagnóstico diferencial de diversas patologías;<sup>16</sup> por ejemplo, los valores de EPO arriba de lo normal, son propios de los estados en que existe un estímulo para la eritropoyesis. Significan en general, una respuesta adecuada en secreción, liberación y activación de la EPO.<sup>9,17</sup> Tal es el caso de los enfermos con anemia aplásica, anemias carenciales hemolíticas y en los síndromes mielodisplásicos.<sup>11,18-22</sup> También sirve, como índice de referencia en el estudio tanto de la eritrocitosis primaria, en la que se encuentra disminuida, como en la secundaria, en la que se halla aumentada.<sup>23</sup>

La EPO del suero disminuye o esta ausente en pacientes con insuficiencia renal crónica, anemia relacionada al cáncer, enfermedades infecciosas e

inflamatorias crónicas,<sup>8,24,25</sup> condiciones en las que la anemia, puede mejorarse con la aplicación de EPO rH.<sup>9,17</sup>

En la ciudad de México, situada a  $2,240$  m sobre el nivel del mar, no existe información sobre los niveles séricos de EPO. Lo anterior es interesante porque se sabe que al menos los valores de referencia de la fórmula roja, varían de acuerdo con la altura de residencia de la población estudiada.<sup>26</sup>

Los valores de EPO informados han sido variables de  $9.2$  mU/ml (límite  $2 - 43.5$ ) para hombres y  $10$  mU/ml (límite  $4.1 - 34.8$ ) para mujeres.<sup>15</sup> Fischl y colaboradores<sup>2</sup> asicomo Miller y colaboradores,<sup>16</sup> utilizaron como valor de referencia las determinaciones por RIA efectuados por los laboratorios Smith Kline Bioscience, Van Nuys, California, cuyo resultado fue de  $4 - 26$  U/L. El valor de referencia determinado por el laboratorio R&D systems por RIA en suero y en plasma fueron de  $3.3 - 16.6$  mU/ml y  $3.1 - 14.9$ .<sup>28</sup> Sus determinaciones las hicieron en 123 sujetos normales residentes en el área de St Paul/Minneapolis, Minnesota a  $500$  m sobre el nivel del mar. Su distribución en cuanto a frecuencia de valores, fue similar a la obtenida en el presente trabajo (Figura 1). Los estudios antes mencionados incluyeron para la cuantificación únicamente sujetos catalogados como sanos sin mencionar otras características que pudieran influir en los niveles de eritropoyetina como son Hb, Hto o valores de vitamina B<sub>12</sub>, folatos o hierro.<sup>29,30</sup>

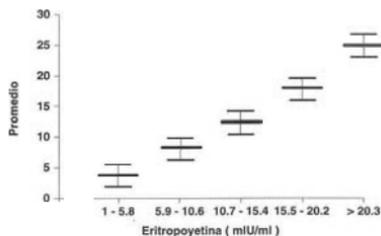


Figura 1. Eritropoyetina sérica (mU/ml) en sujetos sanos residentes en la ciudad de México.

En conclusión, los valores de EPO determinados en el presente trabajo resultaron semejantes a los informados en la literatura, sin diferencias en cuanto al sexo ni el lugar de residencia, por lo menos en comparación con los sujetos estudiados a 500m sobre el nivel del mar. Los resultados anteriores, aunque sugieren que no existe relación entre los niveles de EPO y la altitud sobre el nivel del mar en la que se estudian los sujetos, justifican la realización de otros estudios en esta área.

## Agradecimiento

Al doctor Juan Talavera por su colaboración en el estudio estadístico del trabajo.

## Referencias

- Jelkman W. Erythropoietin: structure, control of production and function. *Physiol Rev* 1992;72(2):449-89
- Maxwell AP, Lappin TR, Johnston FC, Bridges JM, McGeown GM. Erythropoietin production in kidney tubular cells. *Br J Haematol* 1990;74:535-39
- Rich IN, Heit W, Kubanek B. Extrarenal erythropoietin production by macrophages. *Blood* 1982;60:1007-1017.
- Fried W. The liver as a source of extrarenal erythropoietin. *Blood* 1972;40:671-77.
- Quick J, Eichenberger A, Binswanger V. Stimulation of erythropoietin in renal insufficiency by hypobaric hypoxia. *Nephrol-Dial-Transplant* 1992;7(10):1002-06
- Thorling E, Erslev A. The tissue tension of oxygen and its relation to hematocrit and erythropoiesis. *Blood* 1968;31:332.
- Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992;79: 1987-94.
- Eschbach JW, Egri JC, *et al*. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1987;316:73-8.
- Markham A, Brysen HM. Erythropoietin alfa. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonrenal applications. *Drugs* 1995;49:233-54.
- Ruiz-Argüelles GJ, Sánchez-Medal L, Loria A. Red cell indices in normal adults residing at altitudes from sea level to 2670 meters. *Am J Hematol* 1980;8:265-271.
- Sherwood J, Goldwasser E. A radioimmunoassay for erythropoietin. *Blood* 1979;54:885-93.
- Dawson-Sander B, Trapp GR. *Bioestadística Médica. 1ra Ed Manual Moderno. México, 1993.*
- Cotes PM, Doré JC, Yin JL, Lewis Mycol. Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis. *N Engl J Med* 1986;315:283-86.
- Spivak JL, Hogans BB. Clinical evaluation of radioimmunoassay for serum erythropoietin using reagents derived from recombinant erythropoietin. *Blood* 1986;70:143 (Abstract)
- EPO. Radioimmunoassay Kit for the Quantitative Measurement of Erythropoietin in Serum or Plasma. Catalog No. DSL 1100. Diagnostic Systems Laboratories inc. Webster, Texas 77598.
- Miller ME, Chandra M, García FJ. Clinical applications of measurement of serum immunoreactive level of erythropoietin. *Ann NY Acad Sci* 1985;459:375-81.
- Dunn CJ, Markhan A. Epoiten Beta. A Review of its Pharmacological Properties and Clinical Use in the Management of anaemia associated with Chronic Renal Failure. *Drugs* 1996;51:299-318.
- Bowen DT, Jacobs A, Cotes MP, Lewis TC. Serum erythropoietin and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 1990;44:30-32.
- Kerum MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58:2485-2488.
- Da Silva JL, Lacombe C, Bruneval P, *et al*. Tumor cells are the site of erythropoietin synthesis in human renal cancers associated with polycythemia. *Blood* 1990; 75: 577-581.
- Trimble M, Caro J, Taliola A, Brain M. Secondary erythrocytosis due to cerebellar hemangioblastoma: Demonstration of erythropoietin in RNA in the tumor. *Blood* 1991;78:599-601.
- Dreicer R, Donovan JA, *et al*. Paraneoplastic erythrocytosis in a young adult with an erythropoietin producing Wilim's tumor. *Am J Med* 1992;93:229-230.
- Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia Vera: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123:656-64.
- Spivak J, Barnes D, Fuchs E, Quinn T, *et al*. Serum Immunoreactive erythropoietin in HIV-infected patients. *JAMA* 1989;261(21):3104-3107.
- Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, *et al*. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689-1692.
- Piedras J, Loria A, Galván I. Red Blood Cell Indices in a High altitude hospital population. *Arch Med Res* 1995;26(1):65-68.
- Fischl M, Galpin J, Levine J. Recombinant Human Erythropoietin for patients with Aids treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1990;322:1488-1493.
- Erythropoietin. Quantikine in vitro diagnostic Immunoassay R&D Systems. 614 McKinley Place N.E. Minneapolis, MN 55413 USA.
- Zachee P, Chew SL, Daelemans R, Lins RL. Erythropoietin resistance due to vitamin B12 deficiency. Case report and retrospective analysis of B12 levels after erythropoietin treatment. *Am J Nephrol* 1992;12(3):188-191.
- Skine BS, Cook JD. Effect of enhance erythropoiesis on iron absorption *J Lab Clin Med* 1992;120(5):746-751.