

# LA ERITROPOYETINA (EL FACTOR CARNOT), MUCHO MÁS ALLÁ DE LOS TRASTORNOS ANÉMICOS: ACTUALIDAD Y FUTURO

<sup>1</sup>GARCÍA G. A.

*Experto en genética, bioquímica y biología celular y molecular humana; experto en farmacología y toxicología humana; cátedra de Historia de la Medicina, Socioantropología Médica y Cultura Médica - Facultad de Medicina. Fundación Universitaria Sanitas; grupo de medicina translacional - Instituto de Investigación Fundación Universitaria Sanitas docente laboratorio inmunología clínica - Facultad de Ciencias- Pontificia Universidad Javeriana.*

## INTRODUCCIÓN

Gracias a moléculas como los mediadores de comunicación celular (MCC), nuestras células trabajan en conjunto y organizan respuestas homeostásicas. Dentro de estos MCC están las hormonas endocrinas, los factores de crecimiento involucrados en embriogénesis, reparación y trofismo, las citoquinas del sistema hemato-inmune, los neurotransmisores, neuropéptidos y neurohormonas del sistema nervioso y otros protagonistas tales como los gases óxido nítrico (NO), monóxido de carbono endógeno (CO) y ácido sulfhídrico (H<sub>2</sub>S)(1,2).

## ¿QUÉ ES Y QUIÉN ES LA EPO?

La Eritropoyetina (EPO) es un factor que se originó primero en el pensamiento fisiológico teórico del médico francés Paul Carnot, investigando los factores que regulan la masa eritrocitaria. El equipo científico francés del profesor Carnot y su asistente De Flandre son históricamente los primeros que hacen mención de un factor humoral eritroregulador que explicaba sus observaciones de laboratorio, ya que advertían la inducción de reticulocitos en conejos sanos al ser inyectados con el plasma derivado a partir de

conejos con sangrado (3,4,5,6). A este factor lo llamaron “hemopoetina”.

En la tabla 1 se expone la cronología de hitos de la EPO, desde la teorización de su existencia hasta el desarrollo de formas logradas por tecnología de Ácido Desoxirribonucleico- recombinante humano (rhEPO). La rhEPO es esencialmente de origen porcino e incluso de cultivos de células de ovario de hámster chino (células rCHO). Hoy hay una gran diversidad de medicamentos rhEPO de diversas casas farmacéuticas europeas y norteamericanas (Epogen, Epoetin, Epotin, Darbepoietin, Espogen, Betapoietin, Relipoietin, Zyrop, Erykine...), las cuales varían en parámetros de fuente, estructura (formas pegiladas, carbamiladas), farmacocinética e incluso farmacodinámica. En la actualidad la investigación biomédica farmacológica va dirigida también al desarrollo de análogos no peptídicos de la EPO, así como a moduladores de las cascadas de señalización intracelular, y de la expresión de EPO y su receptor.

La fotografía 1 corresponde al doctor Carnot, y en la tabla 2 se listan las 5 publicaciones clásicas basadas en su experimentación de laboratorio. La EPO es polifacética; funciona como hormona, factor de crecimiento y citoquina. Es una

\*Correspondencia: gregalfgm@gmail.com

Fecha de recepción: 20 de octubre de 2010 - Fecha de aceptación: 14 de noviembre de 2010

**Tabla 1.** Grandes hitos cronológicos en la biografía de la EPO.

Año	Descubrimiento
1836	El científico Richard Bright por primera vez describe la anemia asociada a enfermedad renal.
1863	El científico Denis Jourdanet describe la asociación entre la cantidad de eritrocitos y la altura sobre el nivel del mar.
1906	El equipo científico francés del profesor Paul Carnot y su asistente De Flandre es históricamente el primero que habla de un factor humoral que llamaron como "Hemopoetina", lo cual dedujeron a partir de su experimentación en la inducción de reticulocitos, por inyección de plasma derivado a partir de conejos con sangrado a conejos sanos.
1940	Newton Krumdieck y colaboradores observan cómo este factor incrementa la liberación de precursores eritroides inmaduros, como los reticulocitos.
1948	Los científicos Eva Bonsdorff y Eeva Jalavisto, del Instituto de Fisiología de la Universidad de Helsinki (Finlandia), acuñan la palabra "Eritropoyetina"
1950	Un experimento elegante quirúrgico vascular con ratas le permite a KR Reissman de Department of Internal Medicine, USAF School of Aviation Medicine, Randolph Field (Texas), teorizar de un sistema humoral para el caso de la EPO.
1953-4	El científico Allan J. Erslev de Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven (Connecticut) determina la existencia de un factor eritropoyético en plasma de conejos anémicos, y es el primero en hipotetizar sobre su potencial fármaco-terapéutico.
1967-1987	El equipo científico encabezado por Joseph W. Schbach y John W. Adamson, de Department of Medicine and Biostatistics, University of Washington y Lawrence Berkeley Laboratory, University of California, mejoran el entendimiento de la anemia de origen renal, y muestran el beneficio de EPO al tratar animales anémicos urémicos (en particular ovejas). En 1987 este equipo realiza el primer piloto exitoso de EPO en 25 pacientes en hemodiálisis, en Northwest Kidney Centers (Seattle, Washington).
1968E	Goldwasser y CKH Kung de The Argonne Cancer Research Hospital, and the Department of Medicine and Biochemistry, University of Chicago, llegan a un nivel de reconocimiento y purificación química del factor, cercana al 95%.
1977	Un equipo de científicos (Takaji Miyake, Charles Kung y Eugene Goldwasser) del Department of Biochemistry, University of Chicago y el The Franklin McLean Memorial Research Institute, logran purificar la EPO en orina de pacientes con anemia aplásica.
1985-6	El equipo de FK Lin, S Suggs y CH Lin de Department of Biochemistry and Molecular Biology, The University of Chicago, clonan el gen humano de la EPO. Un año después clonan el gen en monos. CB Shoemaker y LD Mitssock de Genetics Institute, Cambridge (Massachusetts) clonan el gen murino.
1981-1998	Varios grupos de investigación determinan la expresión celular y tisular de EPO y EPOR.
1989	La FDA aprueba el uso de EPO (producto innovador Epogen de la casa farmacéutica Amgen) para la anemia asociada a enfermedad renal crónica

Tomado, traducido, modificado y complementado a partir de: Milestones in the Study and Development of Erythropoietin [base de datos en Internet]. Washington, DC (USA): American Society of Hematology. [Fecha de acceso 24 de octubre del 2010]. Disponible en: <http://www.hematology.org/Publications/50-Years-in-Hematology/4740.aspx>.

glicoproteína de 34 Kilodaltons (KDa), de 165 aminoácidos (prohormona de 193 aminoácidos), con una masa glúcida del 40% del total de la molécula donde predomina el ácido siálico. Los principales sitios de producción para acción sistémica son el riñón con un 90% y el hígado con un 10%. El gen codificante se encuentra en el cromosoma 7 región 7q21. La producción hepática *in útero* es prominente. Por mucho tiempo fue un verdadero misterio que componente hístico del riñón era el encargado de la producción de este factor. Hoy hay claridad en que células intersticiales peritubulares del sistema túbulo-colector renal son la principal fuente. Sus con-

centraciones séricas poseen un rango entre 10-25 unidades/litro, llegando a ser exponencial su elevación en situaciones en la cuales se disminuye ostensiblemente los niveles de hemoglobina sanguínea (3,4,5,6).

El receptor para la EPO (EPOR) es un receptor de membrana celular, codificado por un gen ubicado en el cromosoma 19, región 19p13.3-13.2. El receptor señala a través de un sistema especializado clásico del tipo Jak/STAT. El miembro de la familia Jak que señala para EPO es Jak2, que corresponde a una tirosina-quinasa citosólica, que cuando se activa el receptor por EPO, es reclutada y activada para que

**Tabla 2. Trabajos clásicos de Carnot y colaboradores, en relación a la EPO.**

- Carnot P. Sur le mécanisme de l'hyperglobulie provoquée par le sérum d'animaux en rénovation sanguine. C. R. Soc. Biol. Paris 1906a; 111: 344-346.
- Carnot, P. and Cl. Deflandre. Sur l'activité hémapoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. C. R. Acad. Sci. Paris 1906a; 143: 384-386.
- Carnot P. Sur l'activité cytopoïétique du sang et des organes régénérés au cours des régénérations viscérales. C. R. Soc. Biol. Paris 1906b; 111: 463-465.
- Carnot P. and Cl. Deflandre. Sur l'activité hémapoïétique des différents organes au cours de la régénération du sang. C. R. Acad. Sci. Paris 1906b; 143: 432-435.
- Carnot P. and A. Lelièvre. Sur l'activité néphro-poïétique du sang et du rein au cours des régénérations rénales. C. R. Acad. Sci. Paris 1907; 144: 718-720.

**Fotografía 1:** Retrato de Paul Carnot.

Tomada de: Clendening Library Portrait Collection [base de datos en Internet]. Kansas City (USA): University of Kansas Medical Center. Esta es una colección de los retratos de 500 de los más grandes científicos de la historia. [Fecha de acceso 24 de octubre del 2010]. Disponible en: <http://clendening.kumc.edu/dc/pc/carnot.jpg>

consecuentemente fosforile y active al factor de transcripción STAT (STAT5 principalmente, pero también STAT1 y STAT3). Complejos heterodiméricos de las STAT entran al núcleo celular y activan la expresión génica. EPO también puede señalizar a través de un receptor compuesto, es decir, formado por más de una proteína, en este caso por la asociación de EPOR con CD131 (cadena beta del receptor para el factor estimulante de colonias granulocito-monocito -GM-CSF-, la interleuquina3 -IL3-, y la interleuquina5 -IL5-). Funcionalmente el receptor monomérico controla la eritropoyesis, y el receptor dimérico es quien responde para la gran mayoría de

las funciones no eritropoyéticas de la EPO (ver más abajo) (1,2,3,4,5,6).

El sensamiento renal de hipoxia es el estímulo canon para disparar la producción de EPO, verbigracia situaciones como la anemia, la hipovolemia, las enfermedades cardiacas congénitas y, en general, condiciones que reduzcan la perfusión renal. La hipoxia induce en las células peritubulares la expresión y/o activación de un factor de transcripción llamado HIF1 (*del inglés-Hypoxia-inducible factor 1-*), el cual se considera un regulador maestro de genes para enfrentar estrés hipóxico-isquémico, sobresaliendo dentro de esos genes, el gen codificante de EPO (3,4,5,6).

## NUEVOS ROLES FISIOLÓGICOS Y SUS CORRELATOS PATOLÓGICOS

Hoy en día es evidente que fuera del eje hormonal sistémico, hay un eje autocrino-paracrino del EPO en casi todos los tejidos y órganos (incluyendo miocardio, riñón y cerebro); es decir, diversos tipos celulares y tejidos producen este factor para acción sobre las mismas células o en células vecinas.

El papel del EPO en su dinámica autocrina y paracrina es trófico-protector, homeostásico, antiapoptótico y antioxidante, en circunstancias de estrés celular-tisular, tales como infección, trauma, quimioterapia, radioterapia, hipoglicemia, hiperglicemia, hipoxia, xenobióticos, entre otras situaciones (7,8,9). Su actividad beneficiosa es sumativa con el papel fisiológico que posee el sistema del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1) y juntos son neutralizadores potentes de la actividad de citoquinas proinflamatorias, pro-oxidantes y pro-muerte (apoptosis y necrosis), en especial el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) (10).

Derivado de lo anterior, los efectos fisiológicos y biológicos, son amplios, pero sobresalen:

- Es un agente preconditionante promocionando la tolerancia a isquemia, neutralizando y haciendo menos sensitivo los tejidos a factores patógenos como el TNF. Esto ha sido claramente demostrado en miocardio (7,8,9,10,11).
- Posee un rol trombógeno mediado en varias formas. A concentraciones elevadas regula la producción de plaquetas a partir de los megacariocitos, y es un activador endotelial, pero los mecanismos subyacentes no están totalmente aclarados. Esto ha frenado su potencial uso

**Tabla 3.** Algunos escenarios clínicos en los cuales se teoriza-experimenta (medicina traslacional) o ya se administra fármaco-terapéuticamente la EPO.

Entidad(es) Nosológica(s) y otros escenarios	Referencias bibliográficas relacionadas
Anemia de la enfermedad renal crónica.	- Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. <i>Blood Rev</i> 2010; 24:39-47.
Anemia en el ámbito oncológico y hematológico (incluye reducción de necesidad de sangre antes de cirugía mayor, co-terapia en transfusión de sangre autóloga).	- Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. <i>Oncologist</i> 2009; 14 Suppl 1:43-56.
Medicina transfusional en personas que por condiciones religiosas y/o ético-morales necesitando no desean ni admiten transfusión sanguínea.	- Berend K, Levi M. Management of adult Jehovah's Witness patients with acute bleeding. <i>Am J Med</i> 2009; 122:1071-6.
Anemia asociada a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)(incluye la anemia por zidovudina).	- Martí-Carvajal AJ, Solà I. Treatment for anemia in people with AIDS. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2007 Jan 24;(1):CD004776.
Enfermedad cerebral aguda (accidente cerebrovascular, trauma cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral, status epilepticus, lesión de cordón medular espinal).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lapchak PA. Erythropoietin molecules to treat acute ischemic stroke: a translational dilemma! <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2010; 19:1179-86.</li> <li>- Turner JD, Mammis A, Prestigiacomo CJ. Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review. <i>World Neurosurg</i> 2010; 73:500-7.</li> <li>- Velly L, Pellegrini L, Guillet B et al. Erythropoietin 2nd cerebral protection after acute injuries: A double-edged sword? <i>Pharmacol Ther.</i> 2010 Aug 21. [Epub ahead of print]</li> <li>- Digicaylioglu M. Erythropoietin in stroke: quo vadis. <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2010; 10:937-49.</li> <li>- Kwon BK, Okon E, Hillyer J et al. A Systematic Review of Non-Invasive Pharmacologic Neuroprotective Treatments for Acute Spinal Cord Injury. <i>J Neurotrauma</i> 2010 Apr 14. [Epub ahead of print].</li> </ul>
Enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y ataxia de Friedreich).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Genc K. Erythropoietin and Parkinson's disease: Suggested mechanisms and therapeutic implications. <i>Med Hypotheses</i> 2008;70:211-2. Butsch PO, Cudkovicz ME.</li> <li>- Is erythropoietin a potential therapy for amyotrophic lateral sclerosis? <i>Exp Neurol</i> 2007;206:11-5.</li> <li>- Boesch S, Sturm B, Hering S et al. Friedreich's ataxia: clinical pilot trial with recombinant human erythropoietin. <i>Ann Neurol</i> 2007;62:521-524.</li> <li>- Boesch S, Sturm B, Hering S et al. Neurological effects of recombinant human erythropoietin in Friedreich's ataxia: a clinical pilot trial. <i>Mov Disord</i> 2008;23:1940-1944.</li> </ul>
Esclerosis múltiple.	- Ehrenreich H, Fischer B, Norra C et al. Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. <i>Brain</i> 2007;130(Pt 10):2577-88.
Enfermedad cardíaca (miocárdica y/o vascular).	- Vogiatzi G, Briasoulis A, Tousoulis D et al. Is there a role for erythropoietin in cardiovascular disease? <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2010;10:251-64.
Neuroprotector en asfisia perinatal.	- Fan X, van Bel F. Pharmacological neuroprotection after perinatal asphyxia. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2010;23 Suppl 3:17-9.
Síndrome de taquicardia postural ortostática refractario a tratamiento clásico.	- Kanjwal K, Saeed B, Karabin B et al. Erythropoietin in the Treatment of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. <i>Am J Ther.</i> 2010 Sep 10. [Epub ahead of print].
Reparación, remodelamiento y cicatrización cutánea.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sorg H, Kuhbier JW, Menger B et al. The role of erythropoietin in improvement of wound healing. <i>Chirurg.</i> 2010 Sep 11. [Epub ahead of print]</li> <li>- Lundy JB, Hetz K, Chung KK et al. Outcomes with the use of recombinant human erythropoietin in critically ill burn patients. <i>Am Surg.</i> 2010 Sep;76(9):951-6.</li> </ul>
Neuromalaria.	- John CC, Kutamba E, Mugarura K et al. Adjunctive therapy for cerebral malaria and other severe forms of <i>Plasmodium falciparum</i> malaria. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> 2010;8:997-1008.
Cáncer (con finalidades de mejorar oxigenación, y mejorar pronóstico y supervivencia. También manejo de la fatiga asociada a cáncer).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dicato M, Plawny L. Erythropoietin in cancer patients: pros and cons. <i>Curr Opin Oncol</i> 2010;22:307-11.</li> <li>- Minton O, Richardson A, Sharpe M et al. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010 Jul 7;(7):CD006704.</li> </ul>
Enfermedad Isquémica de Miembros Inferiores.	- Joshi D, Tsui J, Ho TK et al. Review of the role of erythropoietin in critical leg ischemia. <i>Angiology</i> 2010;61:541-50.
Dopping en atletas (experimental fisiológico y abuso).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jelkmann W. Erythropoiesis stimulating agents and techniques: a challenge for doping analysts. <i>Curr Med Chem.</i> 2009;16:1236-47.</li> <li>- Rogol AD. Drugs of abuse and the adolescent athlete. <i>Ital J Pediatr</i> 2010;36:19-24.</li> </ul>
Disfunción eréctil neurogénica secundaria a daño del nervio cavernoso.	- Bella AJ, Lin G, Cagiannos I, Lue TF. Emerging neuromodulatory molecules for the treatment of neurogenic erectile dysfunction caused by cavernous nerve injury. <i>Asian J Androl.</i> 2008 Jan;10(1):54-9.

- fármaco-terapéutico, dado el riesgo de complicaciones trombo embolicas (7,8,9,12,13).
- Inmunomodulador y Anti-inflamatorio. Dentro de su actividad está aumentar la función fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares, y reducir la activación clásica de los macrófagos (7,8,9).
  - Regulador de la fisiología renal. Incrementa el contenido arterial de oxígeno ( $O_2$ ) a causa de que incrementa el volumen neto de las células rojas, y porque disminuye en manera importante el volumen plasmático; disminuye los niveles de renina y aldosterona. Disminuye la tasa de reabsorción tubular proximal, lo cual sigue a la activación del mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular y a una caída en la tasa de filtración glomerular. La EPO es nefroprotectora y nefrotrofica (7,8,9).
  - Roles neurofisiológicos. Fuera de que EPO es producida en varias regiones del cerebro, su receptor está ampliamente distribuido. Su rol es como neuroprotector y neurotrófico, antiapoptótico (incluso frente a neuroexcitotoxicidad) y antioxidante. Es un inductor y diferenciador neuronal. Tiene cierta especificidad funcional por neuronas colinérgicas y dopaminérgicas. De lo anterior deriva su potencial uso fármaco-terapéutico en el manejo y tratamiento de cuadros neurodegenerativos (7,8,9,14,15).
  - Regulador miocárdico a diversos niveles. Es un inductor del NO, antiapoptótico, cardioprotector y cardiutrófico. La producción de EPO tanto en el área tisular y endocrina es un mecanismo compensatorio temprano y efectivo en el síndrome cardiorenal, pero la excesiva producción conduce a una mala adaptación en el contexto de falla cardiaca congestiva y falla renal crónica. La EPO también faculta la producción y la movilización de células madre desde la médula ósea hacia el corazón, en condiciones de isquemia (7,8,9,16,17).
  - Pro-angiogénico, y vasodilatador del sistema microcirculatorio. En el lecho macrocirculatorio, la EPO a mayores concentraciones es hipertensiógena, pero no es totalmente claro porque sucede esta dicotomía a nivel fisiológico (7,8,9,18). Su alto potencial angiogénico ha sido estudiado en el contexto patogénico de las enfermedades proliferativas vasculares de la retina, como es el caso de

la retinopatía diabética y se ha encontrado que junto con otros factores angiogénicos se encuentra la EPO sobrepresada, lo cual hace que su inhibición sea un atractivo blanco fármaco-terapéutico (19).

- Regulador gastrointestinal durante el periodo neonatal. La leche materna contiene EPO, la cual parece condicionar el desarrollo del epitelio y la mucosa gastrointestinal (20).
- Regulador de la fisiología ósea. Modula el equilibrio osteoformación-osteoresorción, y permite el acople en el proceso hematopoyético medular a la osteofisiología (21).
- Permite la movilización de células madre desde la médula ósea con fines de reemplazo, remodelamiento y reparación tisular (16,22).

La fisiología molecular, celular y tisular de EPO hace que identificar cuál es el quehacer de esta hormona en cáncer aún sea bastante tórpido y difícil. Los datos directos e indirectos en relación a EPO en neoplasiaogénesis han resultado de la situación de que es un agente de excelencia, con reconocida actividad, en el manejo de la anemia asociada a malignidad, y en la anemia post-quimio- y/o radio-terapia. EPO tiene en contra de su uso oncológico su potencial citotrófico-citoprotector, e inductor angiogénico, ambas fenómenos inductores de mayor malignidad. Esto sumado a observaciones aparentemente antagónicas (en unos reportes empeora el pronóstico de las neoplasias de base, en otros mejora) hace de este un campo desconocido y a la vez promisorio para la investigación médica traslacional. Actualmente hay observaciones biológicas y patológicas de que el solo hecho de aumentar el grado de oxigenación tisular neoplásica mejora los marcadores pronósticos y de supervivencia, lo cual pudiera explicar algunos de estos datos que aparentan ser disímiles (23). Dentro de las estrategias para desarmar este enigma está el estudio de la expresión de EPO y EPOR en diversos tipos de cánceres y en sus diferentes estadios, esperando así mejorar el entendimiento de la historia natural de la expresión del sistema EPO-EPOR en el comportamiento neoplásico.

En la tabla 3 se listan algunos de los principales escenarios médicos tanto experimentales, traslacionales y clínicos, en los cuales actualmente se investiga en relación a EPO.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nelson J. Structure and Function in Cell Signaling. 1st edition. Chichester, West Sussex (England): John Wiley & Sons Ltd; 2008.
- Sitaramayya A (Editor). Signal Transduction: Pathways, Mechanisms and Diseases. 1st edition. Heidelberg (Germany): Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
- Elliott SG, Foote MA, Molineux G (Editors). Erythropoietin, Erythropoietin Factors, and Erythropoiesis -Molecular, Cellular, Preclinical, and Clinical Biology. Parnham MJ, Bruinvels J (Series Editors). Milestone in drug therapy. 2nd edition. Basel (Switzerland): Birkhäuser (Part of Springer Science+Business Media); 2008.
- Foerster J, Rogers GM, Paraskeva F et al (Editors). Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia, PA (USA): Wolters Kluwer-Lippincott, and Williams & Wilkins; 2008.
- Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E et al. (Editors). Williams' Hematology. 8th Ed. New York, NY (USA): McGraw-Hill Professional; 2010.
- Provan D, Gribben JG (Editors). Molecular Hematology. 3th ed. Chichester, West Sussex (UK): Wiley-Blackwell (A John Wiley & Sons, Ltd., Publication); 2010.
- Jelkmann W, Wagner K. Beneficial and ominous aspects of the pleiotropic action of erythropoietin. *Ann Hematol* 2004; 83:673-686.
- Brines M, Cerami A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: biology and clinical promise. *Kidney Int* 2006; 70:246-50.
- Lundby C, Olsen NV. Effects of recombinant human erythropoietin in normal humans. *J Physiol*. 2010 Aug 31. [Epub ahead of print]
- Clemmons D, Robinson ICAF, Christen Y (Editors). IGFs: Local Repair and Survival Factors throughout Life Span. Research and Perspectives in Endocrine Interactions Series. 1st edition. Heidelberg (Germany): Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
- Fiordaliso F, Chimenti S, Staszewsky L, et al. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:2046-2051.
- Berridge MV, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and on platelet production in the rat. *Blood* 1988; 72: 970-977.
- Barletta JF, Cooper B, Ohlinger MJ. Adverse drug events associated with disorders of coagulation. *Crit Care Med* 2010; 38(6 Suppl):S198-218.
- Siren AL, Fasshauer T, Bartels C et al. Therapeutic potential of erythropoietin and its structural or functional variants in the nervous system. *Neurotherapeutics* 2009; 6:108-127.
- Chatagner A, Hüppi PS, Ha-Vinh Leuchter R et al. Erythropoietin and neuroprotection. *Arch Pediatr* 2010; 17 Suppl 3:S78-84.
- Schlüter KD, Maxeiner H, Wenzel S. Mechanisms that regulate homing function of progenitor cells in myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol* 2009; 57:203-17.
- Mastromarino V, Volpe M, Musumeci MB et al. Erythropoietin and the heart: facts and perspectives. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120:51-63.
- Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:470-80.
- Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353:782-792.
- Szenajch J, Wcislo G, Jeong JY et al. The role of erythropoietin and its receptor in growth, survival and therapeutic response of human tumor cells from clinic to bench - a critical review. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1806:82-95.
- Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr* 2010; 156(2 Suppl): S3-7.
- Shiozawa Y, Jung Y, Ziegler AM et al. Erythropoietin couples hematopoiesis with bone formation. *PLoS One* 2010; 5:e10853.
- Buemi M, Lacquaniti A, Maricchiolo G et al. Regenerative medicine: does Erythropoietin have a role? *Curr Pharm Des* 2009; 15:2026-36.



## FINANCIAMOS

✓ Recibimos usados en parte de pago.

✓ Servicio de taller de 6:00 a 8:00 p.m.



**CasaToro**  
¡Compre con Confianza!



Maria Nelly Gómez Lora  
3157972723 / 611 70 00 Ext. 123

Carrera 15 No. 97 - 49  
Tel.: 611 7000 Bogotá - Colombia