

## Fármacos estimulantes de la eritropoyesis en aves

Jessica Gálvez Vaughan

Licenciatura de Veterinaria. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.  
[jgalvezvaughan@gmail.com](mailto:jgalvezvaughan@gmail.com)

Andrés Montesinos Barceló<sup>1</sup>, María Ardiaca García<sup>1</sup>, Carlos Rojo Solís<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Veterinario Los Sauces. Madrid. <sup>2</sup>Centro de Cría de El Acebuche. Parque Nacional de Doñana.  
Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. UCM.  
[cvlossauces@terra.es](mailto:cvlossauces@terra.es) [charlyred1987@hotmail.com](mailto:charlyred1987@hotmail.com)

**Resumen:** en medicina aviar, uno de los procesos patológicos más frecuentes es la anemia, que en algunos casos, es susceptible de tratamiento mediante el uso de fármacos estimulantes de la eritropoyesis (FEE). Sin embargo, no existen evidencias clínicas probadas de la eficacia de estos fármacos en aves. Mediante una revisión bibliográfica, en la que hemos consultado bases de datos, libros y artículos de revistas especializadas, hemos realizado un trabajo de actualización sobre las posibilidades terapéuticas de la anemia en aves, especialmente referida al uso de estimulantes de la eritropoyesis. En la información consultada, no se encuentran referencias científicas, tanto en pruebas realizadas *in vitro* como *in vivo*, sobre la eficacia clínica de ningún preparado farmacéutico de eritropoyetina, en ninguna especie aviar. Sin embargo, en la práctica clínica, atendiendo a las indicaciones de algunos autores, se administran preparados de rHEPO. En este trabajo analizamos los datos científicos sobre este tema controvertido y exponemos las nuevas tendencias en investigación terapéutica.

**Palabras clave:** anemia aviar. Eritropoyesis. Eritropoyetina.

### INTRODUCCIÓN

En medicina aviar, debido a la enorme diversidad de especies en la Clase Aves, resulta difícil conocer profundamente los procesos fisiológicos, patológicos y los tratamientos para realizar una correcta praxis. Uno de los procesos patológicos más frecuentes es la anemia, que se manifiesta en el curso de una gran cantidad de enfermedades. Independientemente de su origen, la anemia es una condición que puede llegar a ser incompatible con la vida y, por tanto, requiere de un tratamiento inmediato para resolverla.

El uso de fármacos capaces de estimular la función eritropoyética es uno de los tratamientos de elección en anemias hipoproliferativas, tanto de origen medular como

renal o hepático, en el hombre y en animales de compañía (perro y gato). Dentro de ellos y tomando como modelo su uso en mamíferos, algunos autores han propuesto la administración de eritropoyetina recombinante humana como posible tratamiento de la anemia en aves<sup>(1)</sup>, a pesar de que, desde hace décadas, se viene cuestionando su eficacia clínica<sup>(2)</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El material utilizado ha sido de tipo bibliográfico, que se ha obtenido de los recursos de la Biblioteca de la UCM. Hemos consultado bases de datos de acceso directo (PubMed y CABdirect), libros (Exotic animal formulary; Clinical avian medicine) y artículos de revistas especializadas (Clinical avian medicine, Blood, Experimental Hematology). A muchos de ellos hemos accedido directamente en la red, como recursos electrónicos. Otros, se han solicitados mediante préstamo interbibliotecario.

El método seguido consistía de tres etapas: la primera consistía en la búsqueda en las bases de datos, mediante palabras clave; se seleccionaron las más interesantes por el contenido de su resumen. En segundo lugar, se buscaron y estudiaron los trabajos seleccionados para extraer el contenido. Por último, realizamos un esquema ordenado de la información encontrada y redactamos el presente trabajo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Eritropoyesis y factores hematopoyéticos aviares

La eritropoyesis es un proceso por el que se sintetizan y maduran los glóbulos rojos; sucede de forma fisiológica y continua en la médula ósea, para renovar los eritrocitos aviares (cada 25-45 días). En este complejo proceso se suceden los fenómenos de proliferación, diferenciación y supervivencia celular. En ratón y hombre el proceso se encuentra exhaustivamente estudiado, pero en aves existe una falta de información detallada (células precursoras, citoquinas reguladoras, receptores)<sup>(3)</sup>.

Las fases de la eritropoyesis están reguladas por factores de superficie, factores humorales y de transcripción, dentro de los cuales destaca la eritropoyetina. Es una glicoproteína propia de mamíferos que regula la diferenciación de los progenitores eritroides. En aves se ha descrito un factor sérico humoral similar a la eritropoyetina con un papel fisiológico similar y que ha sido denominada como EPO aviar<sup>(4)</sup>. Se trata de una proteína que se sintetiza en el riñón, cuya concentración en sanguínea depende del nivel tisular de oxígeno. El número de reticulocitos en codornices se incrementa significativamente cuando se libera este factor tras la inducción de anemia<sup>(5)</sup>.

## **Anemia aviar**

La anemia es uno de los procesos patológicos más frecuentes en la clínica de aves; puede clasificarse según su etiología en hemorrágica, hemolítica o hipoproliferativa. Este último grupo puede presentarse en el curso de diversas patologías que concurren con alteraciones en el tejido hematopoyético o en el riñón. Pueden ser de origen infeccioso (circovirosis, clamidiasis o aspergilosis), intoxicaciones (plomo o aflatoxicosis), o concurrir con deficiencias nutricionales, enfermedad renal y hepática crónicas, neoplasias o hipotiroidismo<sup>(6)</sup>.

Los signos clínicos generales en la anemia aviar son debilidad, letargia, síncope y signos respiratorios. En la exploración física se aprecia palidez de las mucosas oral y cloacal, reducción del tamaño de las venas cutáneas, pulso arterial periférico débil, taquicardia y murmullo cardíaco fisiológico. Disminuyen el hematocrito, el número de glóbulos rojos circulantes y la concentración de hemoglobina y, en las anemias de tipo hipoproliferativo, también se altera la morfología de los eritrocitos circulantes<sup>(2)</sup>.

## **Tratamiento de la anemia en aves**

El tratamiento de la anemia en aves engloba el de la causa primaria subyacente y el tratamiento sintomático. Una opción de terapéutica etiológica es la administración de transfusiones de sangre, indicadas cuando se presentan valores de hematocrito inferiores al 20%. La primera transfusión puede realizarse con bastante seguridad, aunque las administraciones sucesivas pueden generar reacciones fatales debido a la posible sensibilización de las aves a los antígenos extraños. Es un tratamiento rápido pero útil sólo a corto plazo<sup>(7)</sup>. Otra opción es la administración de oxiglobina, coloide purificado de hemoglobina bovina polimerizada, que también puede provocar reacciones inmunológicas por incompatibilidad antigénica. Los fármacos estimulantes de la función eritropoyética (principalmente eritropoyetina y derivados) constituyen el tratamiento de elección en anemias hipoproliferativas (de origen medular, renal o hepático) en el hombre y en animales de compañía. Tomando como modelo su uso en mamíferos, algunos autores han propuesto la administración de eritropoyetina recombinante humana como posible tratamiento de la anemia en aves<sup>(8)</sup>.

Los FEE que se emplean en la actualidad son eritropoyetinas recombinantes de origen humano, producidas en cultivos de células de ovario de hámster chino (células CHO): epoetina- $\alpha$  (hrEPO) y epoetina- $\beta$ . Existen otras moléculas como la epoetina- $\Omega$ , producida en células de riñón de hámster, y la epoetina- $\delta$ , producida en cultivos de fibrosarcoma humano, que varían ligeramente en su fórmula química y en la intensidad del efecto estimulante. También se han comercializado otras formas, como la darbopoetina o la epoetina pegilada (peg-EPO) cuyas semividas plasmáticas son más prolongadas<sup>(9)</sup>. Aunque no existen medicamentos de uso veterinario, se han realizado estudios en perros y gatos con eritropoyetina recombinante canina (rcEPO)<sup>(10)</sup>.

El uso de la rhEPO en mamíferos se basa en la inducción de un incremento significativo del hematocrito, del número de eritrocitos y de la concentración de hemoglobina sanguínea, lo que provoca finalmente un incremento en la oxigenación tisular; la aparición de los efectos no es inmediata, su persistencia en el tiempo varía ostensiblemente entre individuos y se presenta tanto en pacientes anémicos como sanos. La rhEPO constituye el tratamiento de elección de la anemia crónica en pequeños animales (50-150 UI/kg; 3 veces/semana); también se utiliza en casos de enfermedades víricas inmunosupresoras y en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia. El tratamiento se apoya en la elevada homología estructural entre moléculas y receptores humanos y caninos, aunque se han descrito casos de anemia refractaria como consecuencia de la producción de anticuerpos<sup>(11)</sup>.

Extrapolando los tratamientos de perros y gatos, algunos autores recomiendan el uso de rhEPO en aves (100 UI/Kg 3 veces/semana; hasta recuperar el hematocrito) en el tratamiento de cuadros de anemia<sup>(8,12)</sup>. Sin embargo, actualmente no existen trabajos que avalen la eficacia de la administración de ningún preparado farmacéutico de eritropoyetina en ninguna especie aviar. Los resultados obtenidos en codornices anémicas, revelaron que, si bien el tratamiento con suero procedente de pollos anémicos o codornices hipóxicas inducía un incremento significativo en el hematocrito y recuento de reticulocitos, estos resultados no se reproducían con suero de humanos anémicos<sup>(5)</sup>. Los resultados obtenidos indicaban que no existía actividad biológica cruzada entre la eritropoyetina de aves y mamíferos. En un reciente estudio realizado *in vivo* con loros grises africanos sanos, a los que se administró rhEPO por vía intramuscular a las dosis recomendadas (100 UI/kg; 3 veces/semana) durante 2 semanas, se demostró que el tratamiento no presentaba una actividad estimulante significativa sobre la médula ósea<sup>(13)</sup>. Estos resultados confirman las conclusiones previamente obtenidas en estudios *in vitro* realizados con células en cultivos de médula ósea de pollo, donde los purificados de eritropoyetina humana y el suero de ratón anémico no modificaban el cultivo de células aviares mientras que la adición al mismo de suero de aves anémicas inducía una evidente proliferación celular<sup>(14)</sup>.

#### **Perspectivas en el tratamiento aviar con FEE:**

La solución terapéutica que permitiría realizar un tratamiento estimulante de la actividad eritropoyética medular en aves se encuentra en el desarrollo de preparados farmacológicos de eritropoyetina recombinante aviar. Mientras esto no se consiga, podrían realizarse estudios de eficacia *in vivo* utilizando los preparados comerciales actualmente disponibles en el mercado, con varios objetivos: encontrar una mayor homología y efecto con preparados de otras especies (eritropoyetina recombinante canina: rcEPO) o de otra composición (darbopoetina); conseguir niveles de hormona efectivos en plasma elevados y mantenidos durante periodos más prolongados (peg-EPO). Con esta última finalidad también se podrían ensayar nuevos protocolos terapéuticos con rhEPO, empleando dosis mayores calculadas mediante la aplicación alométrica de las características diferenciales entre aves y mamíferos.

## CONCLUSIONES

La anemia aviar es un proceso patológico de gran relevancia clínica cuyo tratamiento farmacológico, hoy en día, no está claramente establecido.

No hemos encontrado evidencias científicas de la eficacia clínica del tratamiento de la anemia aviar mediante la administración de rhEPO a las dosis recomendadas.

Para cubrir este vacío terapéutico, deberían realizarse más estudios sobre la eficacia de otros preparados comerciales (darbopoetina o peg-EPO) o intentar desarrollar EPO recombinante aviar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell TW. *Avian hematology and cytology*. 2nd. ed. Ames: Iowa State University Press, 1995.
2. Silverstein DC, Hopper K. *Small animal critical care medicine*. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009.
3. Beug H, Bauer A, Dolznig H, et al. Avian erythropoiesis and erythroleukemia: towards understanding the role of the biomolecules involved. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:M35-47.
4. Wickramasinghe SN, Shiels S, Wickramasinghe PS. Immunoreactive erythropoietin in teleosts, amphibians, reptiles, birds. *Ann N Y Acad Sci* 1994;718:366-370.
5. Rosse WF, Waldmann TA. Factors controlling erythropoiesis in birds. *Blood* 1966;27:654-661.
6. Campbell TW. *Avian hematology and cytology*. 2nd. ed. Ames: Iowa State University Press, 1995.
7. Martinho F. Indications and Technique for Blood Transfusion in Birds. *Journal of Exotic Pet Medicine* 2009;18:112-116.
8. Harrison GJ, Lightfoot T. *Clinical avian medicine*. Palm Beach: Spix Publishing, 2006.
9. Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp Hematol*. Netherlands, 2008;1573-1584.

10. Randolph JE, Scarlett J, Stokol T, et al. Clinical efficacy and safety of recombinant canine erythropoietin in dogs with anemia of chronic renal failure and dogs with recombinant human erythropoietin-induced red cell aplasia. *J Vet Intern Med* 2004;18:81-91.
11. Cowgill LD, James KM, Levy JK, et al. Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:521-528.
12. Carpenter JW. *Exotic animal formulary*. 3rd ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005.
13. Rojo-Solís C. Eficacia y seguridad de la eritropoyetina recombinante humana en loros grises. Universidad Complutense de Madrid, 2011.
14. Samarut J, Nigon V. In vitro development of chicken erythropoietin-sensitive cells. *Exp Cell Res* 1976;100:245-248.

Recibido: 16 marzo 2012.

Aceptado: 16 diciembre 2013.