



Fisiopatología de la Anemia de la Enfermedad Crónica ¿Qué hay de nuevo?

**Fernando Patiño – Bolivia
Hematólogo
Presidente del AWG Bolivia**

En la anemia de las enfermedades crónicas, actualmente denominada “anemia de la inflamación”, la verdadera causa es un proceso inflamatorio de largo tiempo de evolución. En las enfermedades crónicas como la insuficiencia renal crónica, el cáncer y las enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus o la artritis reumatoidea; existen varios mecanismos involucrados en el proceso de la anemia, en donde todos ellos participan en menor o mayor intensidad en la disminución de la producción de eritropoyetina, en una respuesta disminuida a la eritropoyetina y, sobre todo, un secuestro de hierro por parte del sistema retículoendotelial y de los macrófagos. Eso como consecuencia de un incremento en la producción de hepcidina; finalmente, está involucrada la disminución de la supervivencia de los eritrocitos.

En el caso de las infecciones crónicas, la invasión de la médula ósea es dada por microorganismos, ya sea por el virus de la inmunodeficiencia humana, el citomegalovirus, el virus de la hepatitis C – también el de la hepatitis B-, por protozoarios como en el caso de la malaria, la toxoplasmosis, la leishmaniasis y otras infecciones causadas por bacterias, como la tuberculosis y la salmonelosis crónica.

La principal marca en la insuficiencia renal crónica es la disminución de la producción de eritropoyetina. En el caso del cáncer la situación es muy distinta; muchos pacientes tienen una invasión de la médula ósea por células tumorales pero esto no es consecuencia de la enfermedad sino de un efecto iatrogénico: la mayoría de estos pacientes sufren anemia a consecuencia del uso de la quimioterapia.

En las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis inflamatoria, el lupus eritematoso, etc., existe una elevación de las citoquinas y por el proceso inflamatorio liberación de radicales libres y, finalmente, un daño a los precursores eritrocitarios.

Interleucinas

Entre las interleucinas más importantes de la anemia en la enfermedad crónica se encuentra el Factor de Necrosis Tumoral alfa, las interleucinas 1, 6, 10, y el interferón gamma. En la anemia de las enfermedades crónicas, bien sea causada por cáncer, infecciones o procesos inflamatorios crónicos, están involucradas las células T y los monocitos, los cuales pueden activar la producción de las interleucinas que ya hemos mencionado. Esto tiene acción directamente sobre el aumento de la captación de hierro

por parte del sistema retículoendotelial -lo cual quiere decir los macrófagos- y un incremento de la ferritina.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica existe una disminución de la producción de eritropoyetina y, a su vez, las interleucinas actúan sobre el aparato digestivo, sobre el hígado, con un aumento en la producción de hepcidina que afecta la absorción de hierro, hay disminución de la disponibilidad de hierro para el sistema eritropoyético y al final, disminución de la eritropoyesis y de la eritropoyetina. La disminución de la eritropoyetina lleva a una menor actividad eritropoyética.

La hepcidina

Es una proteína de 25 aminoácidos muy importante en la fase aguda de todo proceso inflamatorio; posiblemente tiene una acción antibacteriana. Es inducida por la actividad de la interleucina 6 y el Factor de Necrosis Tumoral. Algunos datos clínicos interesantes y experimentales hacen notar que los ratones que han sido modificados genéticamente y que no producen hepcidina no sufren anemia de proceso inflamatorio crónico. Esto nos da idea de la importancia de esta proteína en el proceso del desarrollo de las anemias inflamatorias. Otro dato interesante es que la deficiencia congénita de hepcidina es una de las causas de hemocromatosis severa en los seres humanos.

Hierro

El hierro es un elemento clave en el transporte de oxígeno, es parte de la composición de la hemoglobina y está presente en las mitocondrias, que son la parte generadora de energía en todo ser. En los seres humanos se reciclan 2 a 3 mg/día y la reserva global, la cantidad de hierro que tenemos cada uno de nosotros en nuestro organismo, es cerca de 3.000 a 4.000 mg de hierro de reserva. Las necesidades diarias para la síntesis de hemoglobina son cerca de 20 mg, pero 80% de esto proviene del reciclaje de la hemoglobina, o sea, las necesidades no son exactamente 1 ó 2 mg de hierro por día.

El exceso de disponibilidad de hierro es tóxico para la mayoría de los tejidos, ese es el problema que tenemos con los pacientes que sufren de hemosiderosis como consecuencia del exceso de transfusiones o retención de hierro iatrogénica, o los pacientes con hemocromatosis por causas congénitas; pero interesante también tener en cuenta que las bacterias son altamente dependientes de la disponibilidad de hierro para su crecimiento y es ahí donde viene el papel de la hepcidina y la lactoferrina como agente antibacteriano. La hepcidina tiene una función reguladora de hierro en todo proceso infeccioso o de sobrecarga de hierro. La actividad antibacteriana de los neutrófilos depende de la lactoferrina, gracias a su capacidad de secuestrar el hierro intracelular e impedir el crecimiento y finalmente matar a las bacterias.

La síntesis de hepcidina se incrementa hasta 100 veces por sobrecarga de hierro. Es un mecanismo fisiológico del organismo de detener la disminución de la absorción de hierro; la absorción de hierro es un proceso complejo como lo explicó el Dr. Muñoz. Igualmente, tenemos mecanismos en el organismo que deben bloquear el exceso de hierro. Los procesos de infección e inflamación crónica inducen el secuestro de hierro por parte del Sistema Retículoendotelial y de esta manera disminuyen la absorción intestinal de hierro, un efecto mediado por la hepcidina.

Tratamiento

El tratamiento de la anemia de las enfermedades crónicas se basa en cuatro estrategias. Obviamente la primera será el tratamiento de la enfermedad de base, en la mayoría de los pacientes están indicadas las transfusiones. En estos pacientes se debe hacer una reposición por la falta de hierro y la utilización de agentes estimuladores de la eritropoyesis. No obstante, yo prefiero a mi manera, argumentar sobre el tratamiento de estos pacientes que rarisísimamente deben indicarse las transfusiones, con un argumento muy sencillo: por definición, en la mayoría de estos pacientes crónicos tenemos que tratar la enfermedad de base y rara vez van a necesitar transfusiones.

Entonces, siguiendo la estrategia del tratamiento de la anemia en estas enfermedades, además del tratamiento de la enfermedad de base y del tratamiento con eritropoyetina, debemos hacernos dos preguntas fundamentales: ¿cuán rápida debe ser la recuperación de la hemoglobina? Por definición, si son pacientes crónicos, probablemente la necesidad o la velocidad con la que tenemos que recuperar ese nivel de hemoglobina no sea tan rápido como se puede lograr con las transfusiones. ¿Cuál es el nivel ideal de hemoglobina en estos pacientes? Y esa es la pregunta más importante, apuntando a cuál es el nivel ideal de la hemoglobina en los pacientes con enfermedades crónicas, hay varios estudios recientes que han demostrado que en verdad estos pacientes no necesariamente requieren alcanzar niveles normales de hemoglobina. Los intentos de normalizar los niveles de hemoglobina no hacen ni daño ni beneficio, pero seguramente sí ocasionan un costo elevado en el tratamiento de estos pacientes. En estudios publicados recientemente, se ha usado el objetivo de mantener la hemoglobina de 7 a 9 g/dl de acuerdo a una estrategia conservadora en los pacientes críticos internados en terapia intensiva.

Obtener un nivel normal de hemoglobina no es necesariamente lo ideal. Un estudio prospectivo realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica y diálisis que reciben tratamiento con hierro intravenoso y eritropoyetina, se suspendió debido a una mayor mortalidad en los pacientes con hematocrito mayor de 42%, comparados con los pacientes que se mantenían con niveles de hematocrito entre 30% y 40%; estos pacientes sufren sobre todo de complicaciones tromboembólicas y de sobrecarga cardiovascular. Estudios actuales indican que el objetivo de la hemoglobina debe llegar a niveles de 11 a 12 g %. Los niveles por debajo de 10 g % pueden estar relacionados con una evolución clínica desfavorable.

Bueno, ¿quiénes son los pacientes que se pueden beneficiar de las transfusiones? Son los pacientes de alto riesgo coronario, los pacientes mayores de 65 años, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los pacientes con estado hemodinámico comprometido; considerar siempre la posibilidad de tratamiento con eritropoyetina ya que por definición son pacientes crónicos.

¿Cuándo consideramos que es una anemia severa en los pacientes con enfermedad crónica? En aquellos pacientes que tienen una hemoglobina menor de 8 g % y los pacientes cuya vida están en riesgo son aquellos que tienen hemoglobina por debajo de 6,5 g %. No obstante, recordemos la experiencia que existe en todo el mundo con los pacientes que son Testigos de Jehová, en quienes hemos encontrado muchas veces valores muy inferiores a estos y muchos de ellos sobreviven sin mayores complicaciones recibiendo terapia conservadora y sin transfusiones de sangre por razones religiosas.

Al momento de considerar las transfusiones en los pacientes con anemia de enfermedad crónica, también hay que tener en cuenta el tiempo de la enfermedad y el grado de anemia, el estado hemodinámico del paciente y otros factores que ya hemos mencionado. Hacer bien clara la definición de pacientes con anemia crónica y aquellos que pueden estar siendo afectados por eventos hemorrágicos, ya que esos sí necesitan una conducta individualizada.

Hierro en las enfermedades crónicas

El uso de hierro es controversial; en primer lugar, es muy baja la absorción de hierro en los pacientes con enfermedades crónicas como efecto de la acción de la hepcidina. El hierro es esencial para la proliferación de microorganismos, por lo que es importante tener esto en cuenta. Los pacientes con insuficiencia renal crónica y diálisis presentan mayor riesgo de bacteremia cuando reciben tratamiento con hierro, sobre todo aquellos con ferritina mayor a 100 ng/dl.

Los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, enfermedades inflamatorias y crónicas, son los que más se benefician del tratamiento con hierro. Aun así, hay que considerar la posibilidad en algunos pacientes de la deficiencia funcional de hierro, sobre todo en aquellos que están recibiendo tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis como la eritropoyetina; aquellos pacientes que por laboratorio se puede demostrar que tienen una baja saturación de transferrina o niveles bajos de ferritina, también pueden beneficiarse de este tipo de tratamiento y no olvidarse de la posibilidad de hierro parenteral, ya que muchos de estos pacientes tienen gran dificultad para absorber el hierro que se puede administrar por vía oral. No obstante, el hierro parenteral está contraindicado en los pacientes con niveles elevados de ferritina.

Eritropoyetina

La eritropoyetina no tiene un efecto absolutamente inocuo. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de varias situaciones clínicas. Aunque el nivel de respuesta en los pacientes con insuficiencia renal crónica y artritis reumatoidea para el 95% de estos pacientes es buena; en los pacientes con cáncer y quimioterapia la respuesta puede ser muy variable. En los pacientes con síndrome mielodisplásico, uno de cada 4 pacientes puede responder a este tipo de tratamiento; en otras patologías como el mieloma múltiple, la respuesta es muy recompensable para el paciente, con cerca del 80% de los pacientes respondiendo bien a estos tratamientos. En los pacientes con inmunodeficiencia adquirida hay una respuesta cercana al 50%.

La mala respuesta al tratamiento con eritropoyetina en los pacientes con enfermedades crónicas está asociada a un mal pronóstico y ¿cómo se define esa mala respuesta? Son los pacientes que reciben tratamiento por 8 semanas con dosis óptimas. De acuerdo con estudios recientes, las dosis óptimas de eritropoyetina llega a 40.000 unidades tres veces por semana, ¡que dosis tan elevadas y sumamente costosas, sobre todo desde el punto de vista del tratamiento del paciente latinoamericano!

Hay que tomar en cuenta que estudios recientes muestran que algunas líneas de células malignas pueden tener receptores de eritropoyetina y no sabemos exactamente el significado clínico de estos datos. La eritropoyetina también está asociada a un posible efecto angiogénico en los pacientes con cáncer, lo que podría tener un efecto adverso sobre la evolución de la enfermedad básica. Entonces, no olvidar este posible efecto angiogénico de la eritropoyetina y recordar que hay una publicación del 2004 en la que se han descrito 184 casos de aplasia de células rojas respecto al uso de Eprex, que es una forma de eritropoyetina comercializada en Europa.

Bueno, antes de terminar, existen algunas consideraciones respecto al tratamiento de la anemia de las enfermedades crónicas. Hay quien sugiere que podríamos utilizar antagonistas de la hepcidina para el tratamiento de esta enfermedad; no hay ningún ensayo clínico y de acuerdo a la presentación del doctor Muñoz, nos hace pensar si esto realmente sería una conducta segura si consideramos que la hepcidina tiene de manera compleja una acción antibacteriana.

Es posible también considerar la reposición de hierro parenteral en microdosis y asociarla a bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral, no hay estudios sobre eso. Hay un estudio publicado hace varios años, en 1996, acerca del uso de desferroxamina en los pacientes con artritis reumatoidea para el tratamiento de la anemia en estos pacientes con resultados positivos; es un estudio con 25 pacientes, muy pequeño y no se han confirmado estos datos.

En conclusión, el conocimiento de la fisiopatología de la anemia de las enfermedades crónicas nos permite implementar un tratamiento específico de la enfermedad de base y establecer criterios bien definidos para el tratamiento de la anemia, y mantener así la calidad de vida de estos pacientes.