



Anemia en la Enfermedad Crónica: Evidencia sobre el Tratamiento

Gonzalo Prada - Colombia
Médico internista, Neumólogo
Clínica Country

Cuando tenemos un paciente con una enfermedad crónica y ese paciente cursa con anemia, el hecho de que tenga anemia incrementa su mortalidad y su morbilidad de una manera significativa. La anemia está asociada obviamente con una mayor mortalidad de estas enfermedades y particularmente los modelos que nos lo han demostrado son la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca congestiva y el cáncer. Sabemos perfectamente que cualquiera de estas tres condiciones que cursan con anemia van a tener mayores dificultades; probablemente la asociación no sea tan causal porque la mortalidad final depende más de la mortalidad propia de la enfermedad de base que estemos manejando aunque el tema de las complicaciones, de la calidad de vida y de la morbilidad van a verse afectadas cuando los pacientes tienen anemia de forma coexistente.

Tratar la anemia en estos pacientes, o sea, el tratamiento racional para estos casos es tratar de mejorar la entrega de oxígeno y en la medida en que mejoremos esto, vamos a mejorar la clase funcional de los pacientes y por su puesto, vamos a tratar de reducir la probabilidad de que el paciente nos haga una insuficiencia cardíaca por el alto gasto que produce la situación de anemia. Aquí tenemos un tema muy importante porque definitivamente los pacientes que vemos en la práctica clínica, por ejemplo, un paciente con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o un paciente con una artritis reumatoidea o que está en condición de inflamación crónica con anemia, probablemente en la medida en que le mejoremos los parámetros de hemoglobina y la entrega de oxígeno, vamos a mejorar muchísimo sus condiciones. Adicional a eso, el tratamiento de la anemia obviamente está asociado a una mejor calidad de vida y particularmente este hecho es muy evidente en los pacientes que tienen artritis reumatoidea que son pacientes con frecuencia anémicos.

Aquí hay dos estudios que ilustran un poco esto. Primero, básicamente se muestra un grupo de pacientes, 70 pacientes con artritis reumatoidea, niveles de hemoglobina 12.7 comparado con la estimulación de eritropoyesis contra placebo y principalmente lo que se encontró es un estudio muy pequeño con un incremento de 2.2 gr/dL en el grupo que recibió la eritropoyetina lo cual fue bastante diferente desde el punto de vista del índice de calidad de vida al año de tratamiento comparado con el grupo que no la recibió. No se necesita realmente una serie muy grande para poder saber que la calidad de vida de estos pacientes medida por este cuestionario realmente mejora en el mediano y largo plazo cuando se utiliza alguna estrategia terapéutica para mejorarlos.

El otro, fundamentalmente lo que hizo fue una evaluación con el SF-36 Vitality Subscale y mostró que la vitalidad mejoró al corregir la anemia de un 28.2 a un 47.1% de manera que definitivamente el tema del impacto de corregir la anemia sobre la calidad de vida es crucial. Hay muchísimos estudios por ejemplo, estos dos que demuestran que definitivamente es algo que se debe hacer.

La mortalidad de los pacientes que tienen esta clase de problemas se incrementa cuando los niveles de hemoglobina están por debajo de 8 y eso se asocia con el doble de riesgo relativo indirecto de mortalidad comparado con los que los tienen un nivel de 11, de manera que definitivamente hay una correlación importante entre el nivel de anemia y el nivel de mortalidad. La otra cosa es que en los pacientes los valores de hematocrito entre 33 y 36% estuvieron asociados con una menor mortalidad en una población de pacientes dializados, probablemente algo muy claro ya que la mortalidad y no solamente la calidad de vida van a mejorar cuando se trata la anemia en un paciente.

En condiciones normales el consumo de oxígeno es básicamente 4 veces menor que la entrega de oxígeno. Esto es una cosa importante porque los pacientes que tienen anemia por enfermedad crónica usualmente tienen una anemia leve a moderada y van a tener un incremento en la rata de extracción, una desviación a la derecha de la curva de disociación de oxihemoglobina, precisamente como mecanismos de adaptación a su condición; así, cuando el paciente tiene una caída de la hemoglobina de más del 50% del valor predicho, el incremento del gasto cardíaco lo lleva a falla cardíaca, no obstante, como son pacientes que están adaptándose crónicamente al tema, la caída de la hemoglobina tiene que ser bastante significativa para que el paciente incremente su índice cardíaco porque son pacientes que están permanentemente con estos dos mecanismos tratando de compensar la condición crónica que tienen.

Cuando tenemos estas condiciones ligado a lo anterior y tenemos anemia, esa anemia seguramente nos va a descompensar todo esto; también nos descompensa cuando tratamos la anemia en algunos casos al incrementar la masa de células rojas y llevar eso a valores normales pues probablemente nos va a producir una situación no muy positiva, de manera que si tenemos anemia y el paciente tiene enfermedad coronaria, pues incrementamos su isquemia. Los pacientes pulmonares con anemia van a estar con un estado de incremento de hiperdinamia permanente, así como los pacientes con enfermedad renal y los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes que tienen quimioterapia, enfermedad vascular periférica, sepsis o pancreatitis que son condiciones mucho más agudas. Entonces, de alguna forma, en cualquiera de estas condiciones el tratamiento de la anemia está absolutamente indicado.

¿Cuáles son las metas y a dónde hay que llevar a estos pacientes? La evidencia dice que hay que llevar los pacientes a un valor de hemoglobina que no sea el normal sino un valor que esté apenas por encima, como ya lo vimos antes entre 11 y 12 gr aproximadamente porque llevar un paciente a un valor mayor de hemoglobina probablemente no va a resultar en un efecto y sí puede acarrearle problemas. De modo

que ya se ha demostrado que los niveles de hematocrito altos tienen mayor mortalidad y lo recomendable es llevarlos a estos valores más o menos entre 11 y 12 gr que llevarlos a valores normales.

¿Cómo y con qué tratarlos? Definitivamente la condición con la que tenemos que cumplir para tratar a un paciente en una situación inflamatoria persistente como es el caso de una artritis reumatoidea o de cualquier enfermedad crónica debemos saber precisamente que dentro de la fisiopatología de la anemia por enfermedad crónica, los estados inflamatorios persistentes explican el secuestro reticuloendotelial de hierro y eventualmente la situación de anemia, la no posibilidad de utilización del hierro en esos pacientes. De ahí que una de las cosas más importantes sea tratar la causa de base. En pacientes con artritis reumatoidea a quienes se les ha dado manejo con anticuerpos anti-TNF probablemente se va a reducir la anemia ya que estamos reduciendo su situación inflamatoria persistente y de alguna manera, tan sólo haciendo eso, eventualmente estamos manejando el problema de la anemia, además de manejar la enfermedad de base.

Hay que reconocer que si se trata de un paciente con una anemia de enfermedad crónica típica o si es una anemia de enfermedad crónica con deficiencia de hierro verdadera, en muchos casos estos pacientes pueden tener además ferropenia. Típicamente los pacientes que tienen anemia por enfermedad crónica tienen valores altos de ferritina; los pacientes que tienen ferropenia asociada pueden eventualmente tener valores de ferritina normales o disminuidos.

Aquí tenemos una tabla que explica un poco cómo se comporta eso. Tenemos las variables, la anemia por enfermedad crónica en esta columna, la anemia por enfermedad crónica asociada, la anemia ferropénica y las dos condiciones. El valor de hierro obviamente reducido en cualquier de las tres, el valor de transferrina reducido en la condición de anemia por enfermedad crónica incrementado en anemia ferropénica y reducido en esta. La ferritina está normal o incrementada en los pacientes con anemia por enfermedad crónica, obviamente disminuida en los pacientes con ferropenia y en los pacientes que tienen ambas condiciones puede estar eventualmente reducida o posiblemente sea normal, entonces tenemos que diferenciar de esa manera.

La otra cosa es el factor del receptor de transferrina soluble que nos haría también la diferencia entre ferropénica y anemia por enfermedad crónica. En el caso de las condiciones coexistentes, los valores pueden ser normales o incrementados.

Teniendo eso, eventualmente el tratamiento con las opciones que tenemos disponibles, a parte de tratar la enfermedad de base en las dos situaciones, las transfusiones eventualmente estarían indicadas en ambos grupos; Aún así, el suplemento de hierro no estaría indicado en anemia por enfermedad crónica y sí en la anemia por enfermedad crónica que además tiene deficiencia verdadera de hierro. Los agentes eritropoyéticos también estarían en ambas condiciones sobre todo en esta en la que los

pacientes no tienen respuesta a la terapia de hierro; en este caso, los que tienen las dos condiciones.

Las transfusiones de sangre son una de las medidas que tradicionalmente se utilizan para mejorar. Tienen la ventaja de ser rápidas y efectivas cuando la hemoglobina está por debajo de 8, en ese caso definitivamente hay que hacerlas. Ante los pacientes con anemias de valores inferiores a 6.5 gr asociadas con una mortalidad muy alta, potencialmente fatales, obviamente con mayor razón hay que utilizarlas y en todos los casos en los cuales hay anemia con sangrado agudo. Los pacientes han demostrado aumentar la sobrevida cuando tienen corrección de la anemia y además tienen infarto. Un paciente que está infartado y tiene anemia se transfunde, pues probablemente tiene mejor sobrevida que algún paciente que no lo recibe; sin embargo, está asociado con mayor riesgo de falla multiorgánica. Todos los efectos deletéreos que tienen las transfusiones sobre el sistema inmune sobre todos los pacientes en los cuales se está pensando en la posibilidad de trasplante por la sensibilización de antígenos de HLA que hace después más difícil poder conseguir la compatibilidad para poder hacer trasplante.

Definitivamente el hierro oral no sirve en estos casos. La acción de la hepcidina inhibe la absorción duodenal del hierro y bloquea el macrófago para poderlo liberar. La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos, reactante de fase aguda que impide que el hierro se pueda utilizar; el hierro prácticamente no se puede absorber y adicionalmente el macrófago no lo puede liberar de manera que no sirve el hierro oral y la hepcidina es precisamente una de las estrategias que probablemente se puedan utilizar a futuro con antagonistas de hepcidina para poder manejar esta situación. La expresión de la hepcidina se modula por la interleuquina 6 con la complicidad de un gen que llamado hemojuvelina, así cualquier situación inflamatoria con incremento en los niveles de interleuquina 6 y adicionalmente de expresión de este gen, va a producir hepcidina la cual va a producir los efectos que acá mencionados.

El secuestro reticuloendotelial del hierro es precisamente uno de los mecanismos de defensa que el organismo tiene para tratar cuando no hay hierro disponible para teóricamente defenderse de que las bacterias lo puedan utilizar. Todos sabemos que las infecciones crónicas pueden cursar con anemia y de alguna manera los pacientes como cuestión de tipo natural lo que hacen es no dejar que el hierro se utilice, no para tratar de fregar al paciente sino precisamente para defenderlo de una condición que puede ser potencialmente fatal como una bacteremia o algo así; lo que pasa es que finalmente un mecanismo que trata de defender al organismo de una condición de infección le está también trayendo unas consecuencias que son muy deletéreas precisamente porque producen anemia.

Los pacientes que reciben hemodiálisis, hablando un poco de hierro de inmunidad, tienen mayor riesgo de bacteremia cuando tienen y están corregidos en pacientes de hemodiálisis. Este estudio demuestra que los pacientes en hemodiálisis tienen mayor riesgo de bacteremia cuando tienen niveles de ferritina de más de 100 y en efecto,

además tiene un efecto depresor de la función inmune por promover la regulación hacia abajo de las vías efectoras del interferón gamma. Entonces, este y otros mecanismos son los que de alguna forma ayudan a que la artritis reumatoidea en muchos pacientes mejore. Adicionalmente, el hierro favorece la producción de los radicales libres que producen disfunción endotelial.

En la artritis reumatoidea es un efecto que puede resultar favorable porque se inhibe la formación de TNF- α y se suprime o se ayuda a suprimir, la actividad de la enfermedad y obviamente en pacientes con enfermedad renal terminal es igual por el efecto inmunosupresor que tiene el uso del hierro que en este caso resultaría "ventajoso" porque ayudaría a modular la respuesta inmune de los pacientes, la hiperrespuesta inmune que tienen los pacientes con artritis reumatoidea.

Los pacientes que tienen enfermedad crónica con verdadera deficiencia de hierro definitivamente tienen que recibir hierro suplementario. Son pacientes que tienen necesariamente que recibirlo; si hay mala respuesta a la eritropoyetina porque tienen deficiencia funcional de hierro, necesariamente tienen que ir acompañadas las dos cosas para poder ser manejados y en estos casos es más probable que ese hierro que está más disponible lo utilice el eritrón a que lo utilicen las supuestas bacterias que eventualmente pueden utilizarlo para su crecimiento. Obviamente en pacientes que tienen valores de ferritina normales o altos no estaría indicado el uso del hierro.

Entonces, es muy importante hacer la diferencia y precisamente aquí hay un algoritmo que nos ilustra eso. El paciente tiene anemia, tiene evidencia de inflamación ya sea química o bioquímicamente, tiene una saturación de transferrina menos de 16, se descartan otras causas de anemia, entonces la ferritina nos hace triage entre si el paciente tiene una verdadera deficiencia de hierro asociada a su enfermedad crónica o no. Si los niveles de ferritina están por debajo de 30 obviamente se trata de una deficiencia de hierro pura, si los niveles de ferritina están entre 30 y 100 probablemente se trate de una anemia por enfermedad crónica con verdadera deficiencia de hierro y la diferencia la determina la medición del receptor de transferrina soluble y si el paciente tiene unos niveles de ferritina elevados, seguramente los niveles de más de 100 hablan a favor de un paciente con una anemia por enfermedad crónica pura y estos probablemente se van a beneficiar poco del uso del hierro.

Hay varios agentes eritropoyéticos que básicamente contracturan los efectos antiproliferativos de las citoquinas haciendo que la respuesta que en la artritis reumatoidea sea bastante buena, un 95%, en los mielomas es más o menos del 80% y en los síndromes mielodisplásicos es del 25%. Creo que eso se ve con frecuencia en la práctica clínica cuando tenemos pacientes con síndromes mielodisplásicos en quienes la respuesta a la eritropoyetina no se acumula como uno quisiera; desde luego, nos evita las transfusiones pero nos arregla el problema en el mediano plazo y reduce los niveles de TNF de factor de necrosis tumoral alfa en enfermedad terminal, en enfermedad renal crónica; adicionalmente, se configuraría como un riesgo el uso de agentes eritropoyéticos porque puede tener algún grado de acción sobre los receptores

de las células malignas que tienen eritropoyetina en algunos tumores; así, de alguna manera ese sería uno de los riesgos.

¿Cuáles son las nuevas tendencias? Pues en la medida en que entendamos los trastornos de la homeostasis del hierro, las alteraciones en la proliferación de los precursores eritroides y adicionalmente la forma como cada situación clínica responde a la eritropoyetina, se permite de alguna forma tener los eslabones en donde se pueden desarrollar estrategias terapéuticas. En definitiva, el progreso en el tratamiento de las enfermedades de base es muy importante en la situación de la artritis reumatoidea en donde cada vez tenemos más terreno ganado en cuanto al uso de medicamentos inmunosupresores y anticuerpos monoclonales que antagonizan algunas de las citoquinas y obviamente en todo lo que tiene que ver con la utilización del hierro y el uso de las transfusiones.

Las estrategias que hay hacia el futuro son prácticamente para el desarrollo de terapias de quelación de hierro con inducción de la formación endógena de eritropoyetina. Entonces, esa es una de las formas, el desarrollo de antagonistas de la hepcidina al permitir que el hierro esté más disponible y no se halle secuestrado en el sistema reticuloendotelial y obviamente el desarrollo de citoquinas y hormonas que estimulan eritropoyesis bajo condiciones de inflamación que finalmente son las condiciones de inflamación las que explican el mecanismo central, la fisiopatología de los pacientes que tienen anemia por enfermedad crónica.

La otra cosa es que los estudios seguramente van a tener que orientarse con variables de desenlace que identifiquen, en lugar de parámetros de mortalidad, diferentes desenlaces que nos permitan saber qué hacer con los casos y se puedan escoger mejores opciones terapéuticas. No obstante, a pesar de todo, cuando estamos frente a un paciente con una enfermedad crónica, estamos en una situación difícil ya que no es un tema fácil.