

Anemia de los trastornos crónicos

Marta E. Zerga

Departamento de Hematología
Instituto de Oncología «Angel H Roffo».
Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

E-mail: fvillarejo@intramed.net.ar

Fecha de recepción: 20/07
Fecha de aceptación: 18/08



REVISIÓN

HEMATOLOGIA, Vol. 8 N° 2: 45-55
Mayo-Agosto, 2004

La anemia de los trastornos crónicos o anemia crónica simple (ACS) representa una de las causas más frecuentes de anemia en la práctica clínica.

Acompaña a una variedad de condiciones inflamatorias tales como infecciones, enfermedades reumáticas y neoplasias, y responde a una etiopatogenia multifactorial que incluye cuatro mecanismos fundamentales^{1,2}.

- anomalías en la utilización del hierro
- disminución de la vida media de los GR
- inhibición directa de la hematopoyesis
- deficiencia relativa de eritropoyetina (EPO)

Es a partir de finales de la década de los 80 cuando se reconoce el rol de diversas citoquinas en la patogenia de la entidad, siendo actualmente considerada como un verdadero «síndrome asociado a citoquinas»².

ASPECTOS CLÍNICOS Y CITOMORFOLÓGICOS

Por definición, la anemia es hiporregenerativa con las siguientes características:

- De moderada intensidad y oligosintomática. El hematocrito resulta superior a 30% en la mayor parte de los pacientes¹, si bien aproximadamente la cuarta parte de ellos pueden presentar formas más severas de anemia.
- Normocítica y normocrómica. Aproximadamente un tercio de los casos pueden mostrar VCM menor que el normal.
- Hierro sérico bajo que contrasta con depósitos normales o altos.

Las enfermedades subyacentes incluyen:

- Infecciones activas
- Inflamaciones crónicas (ejemplo: enfermedades del colágeno)
- Neoplasias

- Otras condiciones: enfermedad hepática alcohólica, falla cardíaca congestiva, trombosis, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, etc.³

ETIOPATOGENIA

Como se mencionó previamente, la ACS responde a cuatro mecanismos fisiopatogénicos fundamentales: (Tabla 1)².

1. Alteraciones del metabolismo del hierro^{4,5}

- a. Ferremia baja con aumento del hierro de depósito.
- b. Menor absorción de hierro.
- c. Acortamiento de la vida media sérica del hierro.
- d. Disminución de la liberación de hierro desde sus depósitos lo cual disminuiría tanto los niveles plasmáticos como el hierro disponible para incorporarse a la eritropoyesis.

Nos detendremos a analizar más profundamente las alteraciones del metabolismo del hierro, dado que la ACS pone en evidencia la relación entre metabolismo de hierro e inmunidad⁶.

El hierro es un componente fundamental para todas las células vivas, dado que es un cofactor para las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, el ciclo del ácido cítrico, la síntesis de ADN, así como un componente fundamental para el transporte de O₂ por medio de la hemoglobina y la mioglobina. Por otra parte, la acumulación intracelular de hierro metabólicamente activo puede ser deletérea para las células y los tejidos circundantes, dado que es capaz de catalizar la formación de radicales oxhidrilos altamente tóxicos. Es por ello que una delicada regulación de la homeostasis del hierro resulta esencial para el mantenimiento de las funciones celulares así como para evitar el daño celular.

TABLA 1
Anemia de los trastornos crónicos
Mecanismos fisiopatogénicos

-
1. Anomalías en la utilización del hierro
 2. Disminución de la vida media de los GR
 3. Inhibición directa de la hematopoyesis
 4. Deficiencia relativa de eritropoyetina (EPO)
-

Homeostasis del hierro:

El mantenimiento de la homeostasis del hierro se encuentra regulado a nivel post-transcripcional por medio de la interacción de proteínas citoplasmáticas llamadas PROTEÍNAS REGULATORIAS DEL HIERRO (IRP) 1 y 2, las cuales interactúan con estructuras anulares del ARN mensajero (ARNm) llamadas ELEMENTOS RESPONDEDORES AL HIERRO (IRE).

Los IRE se ubican:

- en el extremo 5' del ARNm de la cadena liviana y pesada de la ferritina (proteína central del almacenamiento de hierro)
- en el extremo 5' del ARNm de la sintetasa del ácido amino levulínico eritroide o e-ALA (proteína central del consumo de hierro dado que es la enzima clave en la síntesis del hemo)
- en el extremo 3' del ARNm del receptor de transferrina (la proteína más importante para el ingreso de hierro a la célula)

La deficiencia celular de hierro estimula la ligadura de los IRP a los IRE lo cual determina bloqueo de la expresión de ferritina y e-ALA, y aumento de la expresión del receptor de transferrina.

En contraste, el aumento del hierro intracelular metabólicamente activo, reduce la afinidad para la unión IRP-IRE, lo cual determina un estímulo para la síntesis de ferritina y e-ALA, mientras que el ARNm del receptor de transferrina es degradado por ARNasas al perder la protección que le confiere su unión con IRP.

La afinidad de la unión IRP-IRE no se halla sólo regulada por las necesidades de hierro, sino que también depende de la producción de radicales libres por células inmunes activadas (óxido nítrico y peróxido de hidrógeno).

Asimismo, un conjunto de citoquinas pueden afectar la homeostasis del hierro, sea por alterar la producción de estos radicales que modifican la afinidad del IRP, o por inducir regulaciones del IRP/IRE independientes que afectan la transcripción y la traslación de proteínas críticas como la ferritina o el receptor de transferrina.

Numerosas publicaciones recientes han destacado el rol de la **hepcidina** en la regulación de la homeostasis del hierro. La hepcidina, péptido de 25 aminoácidos producido en el hígado, que fuera descrito por Tomas

Ganz, es considerado actualmente un mediador de la inmunidad natural y un regulador de la homeostasis del hierro⁷. Su síntesis es estimulada por la inflamación y por la cantidad de hierro de depósito. En modelos murinos transgénicos se ha demostrado que la hepcidina cumple un papel importante en la regulación del metabolismo del hierro dado que inhibe su absorción en el intestino delgado⁸, su transporte a través de la placenta y su liberación desde los macrófagos. Apoyando estos hallazgos, se han encontrado mutaciones del gen de la hepcidina en los miembros de dos familias con hemocromatosis juvenil severa, siendo los pacientes afectados, homocigotas para dicha mutación. Asimismo, se ha demostrado que una respuesta deficiente de la hepcidina al depósito de hierro podría contribuir a la sobrecarga de hierro en las formas moderadas más comunes de la hemocromatosis.

Si bien se acepta que la hipoferrremia es una respuesta común a la infección y/o a los procesos inflamatorios generalizados, y que el desarrollo de la misma en estas circunstancias requiere de la síntesis de hepcidina, no resulta claro cuáles con los mediadores inflamatorios que regulan dicha síntesis. En este sentido los estudios efectuados por Nemeth y colaboradores⁹, tanto en líneas celulares hepáticas humanas, como en modelos murinos y en voluntarios, parecen indicar que la IL-6 sería necesaria y suficiente por sí sola para inducir la síntesis de hepcidina, la cual se incrementaría más de 100 veces en la anemia de la inflamación. Ello explicaría el secuestro del hierro en el sistema.

En factible que el descubrimiento de la hepcidina y de su papel en el metabolismo del hierro, tenga en un futuro próximo, implicancias en nuevas terapias para la hemocromatosis y la anemia de la inflamación¹⁰.

Hierro e inmunidad:

Se sabe que una cantidad suficiente de hierro es importante para la preservación inmunológica debido a su rol en la promoción del crecimiento de células del sistema inmune. Sin embargo, la deficiencia de hierro, así como su exceso, tienen efectos deletéreos sobre el status inmunológico al alterar la proliferación y la activación de células T, B y NK.

El hierro celular disponible participa en la modulación de la diferenciación hacia los subtipos linfocitarios Th1 y Th2 y su proliferación.

Una cierta cantidad de hierro metabólicamente activo es necesario para los macrófagos y los neutrófilos, debido a que el hierro cataliza la formación de radicales hidroxilos libres dirigidos contra patógenos invasores y células tumorales. Sin embargo, una acumulación excesiva de hierro en las células inmunes reduce la eficacia de los mecanismos efectores de la inmunidad ce-

lular al reducir la actividad de la citoquina central de las células T: el interferón γ .

En síntesis, la **función inmunológica** y la **homeostasis del hierro** se regulan mutuamente.

De esta manera, la ACS podría ser considerada una «enfermedad inmune», en la medida que diversas vías involucradas en la eritropoyesis se hallan afectadas por moléculas efectoras inmunológicas y ello determina la fisiopatología de la ACS.

Las citoquinas involucradas y sus efectos sobre la homeostasis del hierro serían los siguientes:

- **TNF α e IL 1:** producen hipoferrremia sérica e inducen la síntesis de ferritina en macrófagos y en el hígado. Ello aumentaría el depósito de hierro en el sistema monocito-macrófago, limitando su disponibilidad para la eritropoyesis
- **IL 1 e IL 6:** inhiben la expresión del ARNm del receptor de transferrina.
Estimulan la síntesis del transportador de metales divalentes (DMT-1), el cual es una proteína de transmembrana capaz de permitir el ingreso de hierro ferroso desde la luz duodenal. La IL 6 induciría el incremento de la síntesis de hepcidina, lo cual afectaría la absorción intestinal de hierro y su liberación desde los macrófagos
- **IFN γ :** estimula la transcripción de la ferritina, pero al mismo tiempo inhibe su traducción.
Inhibe la expresión del ARNm del receptor de transferrina, lo cual bloquea la incorporación de hierro mediada por el receptor de transferrina, pero aumenta la expresión del DMT-1 por lo cual incrementa el ingreso y la retención del hierro ferroso.
Asimismo disminuye el ARNm de una proteína de transmembrana llamada ferroportina. Dado que la ferroportina es la responsable de la exportación del hierro desde las células, su disminución inducida por el IFN γ ; favorece la retención del hierro dentro de los monocitos.
- **IL 4, IL 3 e IL 10:** Las citoquinas antiinflamatorias modulan la homeostasis del hierro en los macrófagos activados.
En macrófagos murinos activados, inhiben la formación de óxido nítrico, lo cual incrementa la traslación de la ferritina.
Aumentan el ARNm del receptor de transferrina, lo cual tendería a revertir el efecto del interferon γ . En síntesis, las citoquinas derivadas de células Th2 serían capaces de incrementar la incorporación y el almacenamiento de hierro en macrófagos activados mediada por el receptor de transferrina

En conjunto, las citoquinas derivadas de linfocitos Th1 y Th2 participarían en la inducción de hipoferrremia e hiperferritinemia durante el proceso inflamatorio crónico. Ello sería secundario a efectos divergentes sobre:

- la incorporación de hierro unido a la transferrina, vía modulación de la expresión del receptor de transferrina
- la incorporación del hierro ferroso, vía regulación de la formación de DMT (transportador de metales divalentes) y la hepcidina
- la retención de hierro, vía reducción de la expresión de ferroportina
- la exportación y almacenamiento de hierro, vía inducción de la síntesis de ferritina y hepcidina.

Las proteínas de fase aguda, como la alfa 1 antitripsina y la alfa 2 macroglobulina contribuyen a la alteración de la homeostasis del hierro al inhibir su incorporación a los progenitores eritroides mediada por el receptor de transferrina.

2. Disminución de la vida media de los glóbulos rojos

Se trata de una disminución habitualmente moderada (aproximadamente 62 a 90 días, en comparación con los 120 días normales)¹¹.

La misma sería secundaria a diversos mecanismos:

- incremento de la actividad fagocítica de los macrófagos
- daño de la membrana del GR por la hipertermia
- hemolisinas tumorales o toxinas bacterianas hemolíticas
- cierto grado de lesión mecánica del GR al atravesar tejidos lesionados
- esplenomegalia

Si bien las evidencias en humanos son insuficientes, existen indicios que las citoquinas podrían disminuir la supervivencia eritrocitaria y estimular la eritrofagocitosis por parte de los macrófagos. In vitro, se ha demostrado que el TNF α aumenta la fagocitosis de los GR.

En la medida que algunos pacientes desarrollan esplenomegalia, no puede descartarse un incremento de la eritrofagocitosis y un acortamiento de la vida media de los GR. Ello explica el aumento del hierro derivado de los GR que se observa en los macrófagos esplénicos y en las células de Kupffer bajo condiciones de inflamación.

La hemólisis es infrecuente en el curso de la ACS, pero puede contribuir al acortamiento de la vida media de los GR en ciertas infecciones como la endocarditis subaguda o la TBC.

3. Inhibición de la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides

La inhibición de la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides sería secundaria a ciertas citoquinas presentes en el microambiente medular, producidas por células adherentes de la médula ósea (monocitos y macrófagos), las cuales inhiben el crecimiento de los progenitores eritroides^{12, 13, 14}.

El TNF α , el IFN γ y los interferones tipo I, bloquean la formación de colonias BFU-E y CFU-E. De todos ellos, el IFN γ aparece como el inhibidor más potente al bloquear directamente la proliferación de CFU-E, lo cual explica la relación inversa existente entre los niveles de IFN γ por un lado y la concentración de hemoglobina y los niveles de reticulocitos por el otro.

Se ha sugerido que la inhibición podría depender de un efecto inhibitorio directo sobre la formación y/o función de factores de crecimiento de la eritropoyesis como la EPO, o podría ser una consecuencia de la inducción de apoptosis y arresto de crecimiento de las células madre^{11, 15}.

El rol pro-apoptótico del TNF sobre los precursores eritroides ha sido demostrado en la ACS de la artritis reumatoidea¹⁵.

En el gráfico 1 se observa como diversas citoquinas (IFN γ , TNF α y EPO), regulan la supervivencia y la apoptosis de los progenitores eritroides (Gráfico 1)¹¹.

Se ha mencionado que el efecto inhibitorio del IFN γ y del TNF α dependería en parte de su capacidad para inducir la formación de óxido nítrico y otros radicales libres.

Finalmente la disminución de los niveles de EPO circulante también jugaría un rol importante en la inhibición de la eritropoyesis.

Asimismo, la supresión de la eritropoyesis puede observarse como consecuencia de la invasión directa de la MO por células tumorales o microorganismos, así como ser secundaria a productos tóxicos derivados de ellos, como ocurre en la infección HIV o el paludismo⁶.

4. Deficiencia relativa de eritropoyetina

Si bien los niveles séricos de EPO se hallan aumentados, dicho aumento resulta inferior al esperable para el grado de anemia del paciente¹⁶. No obstante, dichos niveles de EPO varían de acuerdo a la enfermedad subyacente.

La IL 1 y el TNF α disminuyen la secreción de EPO. Sólo la IL 6 actuaría estimulando la producción de EPO^{13, 17}.

Asimismo, la capacidad de respuesta a la EPO depende de la severidad de la enfermedad subyacente y los niveles de citoquinas circulantes¹⁷, así como de una adecuada disponibilidad de hierro para la proliferación celular y la síntesis de la hemoglobina, condición que no se cumple en la ACS.

La deficiencia relativa de EPO sería uno de los mecanismos patogénicos principales de la ACS, y constituye la base racional para el uso terapéutico de la EPO en estos pacientes.

5. Otros mecanismos

Otras deficiencias nutricionales (folatos y vitamina B₁₂) podrían contribuir a la anemia y la pobre respuesta a la EPO en un subgrupo de pacientes con ACS internados por largo tiempo en unidades de cuidados intensivos⁶.

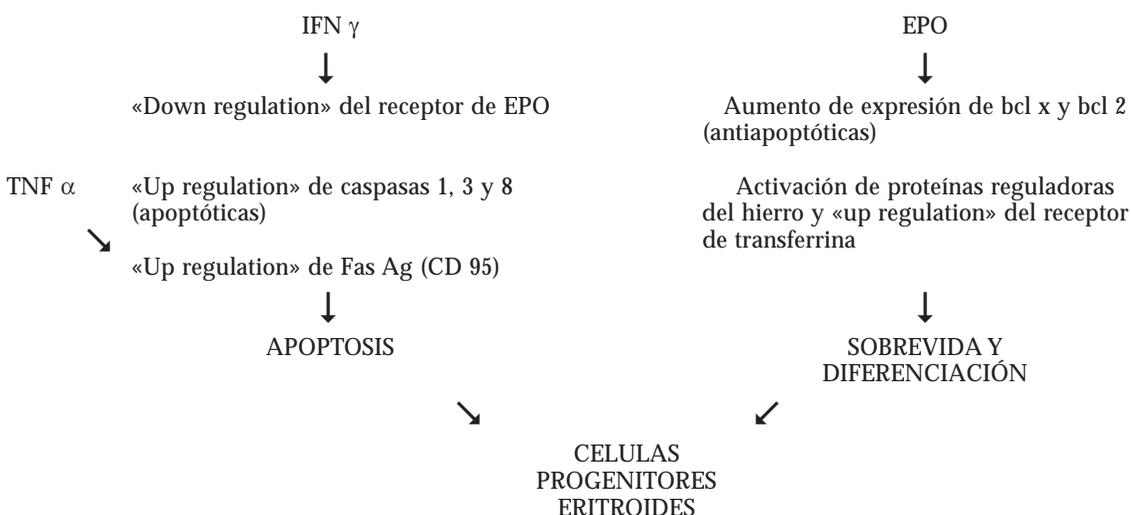


GRAFICO 1: Efectos del interferón gamma (IFN), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y la eritropoyetina (EPO) sobre las células progenitoras eritroides ¹¹

EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ACS

Desde hace algunos años, se reconoce a la ACS como un síndrome asociado a ciertas citoquinas inflamatorias, tales como las interleukinas (IL) 1 y 6, el factor de necrosis tumoral (TNF) y los interferones (IFN) α , β y γ . Muchas de estas citoquinas se hallan aumentadas en enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, y sus niveles se correlacionan con el grado de actividad de la enfermedad¹².

Como se mencionó previamente, dichas citoquinas participarían en los diversos mecanismos patogénicos de la ACS.

El rol de las citoquinas mencionadas en la anemia crónica simple asociada a enfermedad tumoral se resume en el Gráfico 2.

El desarrollo de la ACS podría jugar algún papel beneficioso en el huésped, ya que contribuiría al control de la enfermedad subyacente. Ello se basa en el hecho que el hierro constituye un componente esencial para todas las células vivas y los organismos en proliferación.

De esta manera, la alteración del metabolismo del hierro de la ACS con su desaparición de las células tumorales y de los microorganismos y su acumulación en el sistema monocito-macrófago, limitaría la disponibilidad de este nutriente esencial para las células en rápida proliferación y crecimiento. Ello se halla en concordancia con los trabajos que mencionan que la mayor disponibilidad de hierro se asociaría con mayor riesgo de tumores, progresión más rápida de células tumorales o un curso desfavorable de las infecciones.

La disminución de la hemoglobina de la ACS reduciría la capacidad de transporte de oxígeno de la san-

gre, limitando la proliferación de las células tumorales y de los microorganismos.

El hierro modularía directamente los efectores del sistema inmunológico (monocitos y macrófagos), y por ende la respuesta del huésped a la invasión de patógenos y células tumorales.

DIAGNÓSTICO

La ACS es la anemia más frecuente en el paciente internado. Se observa en múltiples situaciones clínicas que implican condiciones de inflamación crónica, tales como cáncer, infecciones crónicas o enfermedades autoinmunes.

En las enfermedades crónicas suelen asociarse diversos mecanismos productores de anemia, tales como: deficiencias de hierro u otras carencias nutricionales, pérdidas hemáticas, hemólisis, insuficiencia renal, fibrosis e infiltración medular.

El diagnóstico es sencillo y se basa en el hallazgo del disturbio subyacente del metabolismo del hierro, caracterizado por la remoción del hierro de los sitios de eritropoyesis y de la circulación, hacia los sitios de almacenamiento en el sistema monocito-macrófago, lo cual determina la coexistencia de hipoferremia con hiperferritinemia.

En síntesis el diagnóstico de la ACS se puede efectuar frente a una anemia normocítica o microcítica, con disminución de hierro sérico y de la saturación de la transferrina, con niveles normales o descendidos de transferrina y aumento del hierro de depósito (medido por el nivel de ferritina)^{12, 18}.

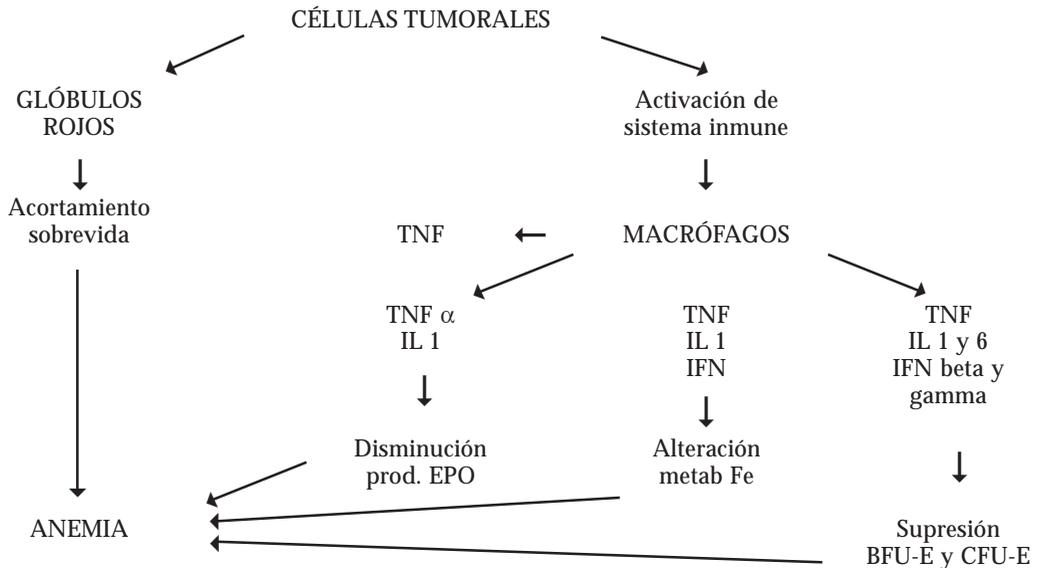


GRAFICO 2: Rol de las citoquinas en la fisiopatogenia de la anemia asociada a tumor ¹¹

Algunos autores sostienen que una ferritina mayor de 50 mg/ml excluye la posibilidad de algún componente de deficiencia de hierro aún en estados inflamatorios. No obstante se debe tener en cuenta que una ferritina normal o alta suele ser difícil de interpretar dado que la ferritina es una proteína reactante de fase aguda.

Frecuentemente el diagnóstico de la ACS requiere de un examen de MO a fin de descartar infiltración por tumor, fibrosis e infección, excluir a los síndromes mielodisplásicos, y fundamentalmente efectuar una evaluación del hierro de depósito y de su incorporación a la eritropoyesis. En este sentido, la tinción de Perls para hierro, demuestra en la ACS, la presencia de depósitos del mismo en el sistema monocito-macrófago (hemosiderina positiva), con negatividad de los sideroblastos.

Se han elaborado algunos algoritmos para diagnosticar o descartar la ACS.

- La combinación de ferritina sérica menor de 70 ng/ml y ferritina eritrocitaria menor de 4 ag por eritrocito, tendría una especificidad del 0.97 y un valor predictivo positivo del 0.82^{2, 18}.
- Para pacientes con artritis reumatoidea y evidencias serológicas de ACS se utilizan ciertos algoritmos. Una hemoglobina menor de 11 y una ferritina sérica menor de 40 en el hombre, se considera probable deficiencia de hierro, mientras que si el VCM es mayor de 85 y la saturación de la transferrina es mayor de 7% se considera portador de ACS. Esta fórmula permite un diagnóstico correcto en el 89% de los casos².
- Más recientemente se ha establecido el valor del receptor soluble de transferrina en el diagnóstico diferencial entre ferropenia y ACS, de modo que la asociación de eritrosedimentación, ferritina sérica y receptor soluble de transferrina permitiría la diferenciación entre las dos entidades². Algunos autores⁶ se muestran algo más escépticos respecto de la contribución del receptor soluble de transferrina al diagnóstico diferencial. El receptor soluble de transferrina es un fragmento truncado del receptor de membrana que se halla regulado por el nivel de hierro intracelular disponible de acuerdo a la interacción entre IRE/IRP. En pacientes sin condiciones inflamatorias, el nivel del receptor soluble de transferrina se encuentra directamente relacionado con la necesidad de hierro para la eritropoyesis. Como los niveles del receptor soluble de transferrina se encuentran regulados por citoquinas, su concentración en la ACS se halla afectada en sentidos opuestos por citoquinas proinflamatorias y por la deficiencia eritroide de hierro. Se ha propuesto el uso de la fórmula: receptor soluble de transferrina/logaritmo de ferritina para dife-

renciar pacientes con ACS y deficiencia funcional de hierro de los pacientes con verdadera deficiencia de hierro. Dicha fórmula aporta una estimación de la necesidad de hierro para la eritropoyesis: una relación baja es típica de la deficiencia funcional de hierro mientras que una relación mayor de 3 indicaría una verdadera deficiencia de hierro en el paciente con ACS¹⁹.

Existen otros parámetros que no son necesarios para el diagnóstico de la ACS pero pueden contribuir a estimar la necesidad de hierro para la eritropoyesis y podrían tener un papel en predecir la respuesta de la ACS al tratamiento con EPO:

- La protoporfirina IX ligada a zinc: se forma en los progenitores eritroides cuando la disponibilidad de hierro de estas células se halla reducida. Aumenta en la ACS y refleja una demanda del hierro para la eritropoyesis²⁰.
- Porcentaje de eritrocitos y reticulocitos hipocrómicos.
- Nivel de EPO sérica: no tendría valor para el diagnóstico de ACS pero tendría implicancias en el tratamiento.

TRATAMIENTO

Generalmente la ACS es una anemia moderada, bien tolerada, que no requiere corrección, especialmente si otros factores contribuyentes pueden revertirse. No obstante, en algunos casos, la ACS puede ser severa afectando el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes (ejemplo: anemia del paciente oncológico). En la artritis reumatoidea, la intensidad de la anemia se correlaciona con la actividad y la duración de la enfermedad.

El tratamiento óptimo de la ACS es la corrección de la enfermedad subyacente, lo cual resulta dificultoso e incluso imposible en algunos casos.

Por ello, si la anemia es sintomática o severa, se requiere un tratamiento para la misma.

1. Suplemento de hierro

Generalmente la absorción del hierro por VO se encuentra reducida en la ACS, por lo cual sería más eficaz administrarlo en forma parenteral. No obstante, **en los pacientes con ACS secundaria a infecciones crónicas o tumores, la administración de hierro solo debería ser estrictamente evitada**, a fin de no favorecer el crecimiento y proliferación de microbios y células tumorales y no alterar mecanismos efectores inmunológicos⁶.

En contraste, un suplemento de hierro puede ser beneficioso en pacientes con ACS secundaria a enfermedades autoinmunes o enfermedades reumáticas. Se ha

especulado que la disminución de la inmunidad celular inducida por el hierro (reduciendo la formación de TNF alfa) podría reducir la actividad de la enfermedad y por ello mejorar la ACS al contrarrestar la actividad de TNF α o interferon γ .

2. Transfusión

La terapia transfusional es la forma más común y más rápida de tratamiento de la anemia sintomática, pero resulta un tratamiento costoso y con peligros potenciales (transmisión de enfermedades infecciosas, aloinmunización, enfermedad de injerto contra huésped), además de tratarse de un recurso limitado.

La transfusión de sangre produce efectos divergentes sobre la función inmunológica:

- Transfusión de glóbulos blancos, los cuales pueden circular en el receptor por más de un año induciendo efectos inmunológicos comparables a la enfermedad de injerto contra huésped en un nivel más bajo. Las nuevas técnicas de preparación de transfusiones permiten deplecionar de glóbulos blancos a fin de minimizar estos efectos
- La transfusión de sangre induce un estado de anergia en el huésped, secundario a disminución de linfocitos Th1 y aumento de Th 2.
- Constituye una vía muy eficaz de aporte de hierro (aproximadamente 200 mg de hierro por cada unidad de 350 a 450 ml), lo cual tendría los efectos potencialmente negativos descriptos anteriormente.

3. Eritropoyetina recombinante

El uso de EPO se basó en el hecho que si bien sus niveles suelen estar elevados en estos pacientes, el grado de aumento no resulta apropiado para el grado de anemia¹⁶. Asimismo se pudo demostrar en estudios *in vitro*, que la EPO era capaz de revertir la inhibición de la eritropoyesis ocasionada por ciertas citoquinas¹⁷.

La EPO resulta más costo efectiva que la terapia transfusional^{21, 22}.

Constituye una opción terapéutica en la ACS asociada a tumores, infecciones crónicas o enfermedades autoinmunes. La administración de EPO reduce el requerimiento transfusional y mejora la calidad de vida de estos pacientes. Las dosis usadas oscilan entre 150 U/kg tres veces por semana a 40.000 U por semana. Las tasas de respuesta son a veces bajas por lo cual se recomienda una evaluación pre-tratamiento para detectar los pacientes más beneficiables con esta terapéutica.

En pacientes con ACS asociada a artritis reumatoidea, una dosis de EPO de 50 a 150 U/kg tres veces por semana, permite el aumento de seis puntos del hematocrito, luego de por lo menos cuatro semanas de

tratamiento²³. Los pacientes con AR que responden a EPO son los que presentan niveles bajos de proteína C reactiva.

Los pacientes HIV positivos con anemia tratados con EPO (especialmente si los niveles de EPO endógena son menores de 500 UI/l), muestran franca disminución del requerimiento transfusional²⁴.

Los factores predictivos de respuesta a EPO en la anemia asociada a tumores serán analizados más adelante.

Los mecanismos por los cuales la EPO actuaría en la ACS serían los siguientes:

- Aumento de la expresión del receptor de transferrina en los progenitores eritroides por mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales.
- Estimulación de la síntesis de protoporfirina lo cual contribuiría al influjo de hierro y la síntesis de hemoglobina.
- Interacción con la actividad de citoquinas, reduciendo el efecto antiproliferativo de las mismas sobre los progenitores eritroides.

Dada la menor respuesta de los progenitores eritroides a la EPO, es probable que se requiera más EPO para inducir una respuesta biológica.

Siendo la disponibilidad de hierro uno de los mayores determinantes de la respuesta a EPO, la combinación de EPO + hierro tendría una mejor respuesta. A pesar de ello, teniendo en cuenta los riesgos potenciales del uso de hierro en la ACS asociada a tumores o infecciones, se requiere una adecuada evaluación de la cantidad de hierro que debe administrarse, a fin que éste contribuya a aumentar la eficacia de la EPO sin promover el crecimiento de células tumorales ni deteriorar mecanismos inmunológicos.

ANEMIA DEL PACIENTE CON CÁNCER

La anemia del paciente oncológico merece algunas consideraciones particulares

Incidencia

Constituye un problema significativo, ya que el 20 al 60% de los pacientes con cáncer desarrollan anemia, la cual será de diferente intensidad de acuerdo al tipo de tumor, la naturaleza y la intensidad del tratamiento.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer reciben por lo menos una transfusión en el curso de su tratamiento²⁵.

Impacto pronóstico

La anemia del paciente oncológico empeora el estado físico y emocional de los mismos (al producir fati-

ga, disnea, favorecer la enfermedad cardiovascular y empeorar la calidad de vida). Asimismo tendría efectos sobre la evolución de los pacientes, al disminuir la respuesta terapéutica de aquellos tratamientos que requieren una óptima disponibilidad de oxígeno, aumentando la tasa de recaída y disminuyendo la sobrevida.

Existen numerosas evidencias sobre la importancia pronóstica de la anemia en diversos tipos de tumores:

- En un estudio sobre 451 pacientes con estadios III y IV de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, se pudo demostrar que los niveles de hemoglobina pre-tratamiento constituían en el análisis multivariante, un factor pronóstico significativo para sobrevida global y tasa de recaída locorregional^{25,26}.
- En un estudio publicado en 1998 sobre 206 pacientes con cáncer de ovario tratado con cirugía, la anemia previa a la cirugía constituyó un factor independiente en el análisis multivariante para predecir sobrevida global²⁵.
- La anemia se reconoce como factor pronóstico en numerosas enfermedades oncohematológicas:
 - Leucemia mieloide crónica²⁷
 - Leucemia linfática crónica (LLC)^{28,29}
 - Mieloma múltiple (MM)³⁰
 - Linfomas Hodgkin³¹
 - Linfomas no Hodgkin (LNH)

Etiopatogenia

Existen numerosos factores involucrados en la anemia del paciente oncológico, tales como:

- Hemodilución
- Sangrado
- Hiperesplenismo, hemofagocitosis
- Insuficiencia renal
- Hemólisis (autoinmune, microangiopática)
- Deficiencias nutricionales (globales, hierro, folatos, B₁₂)
- Daño de la MO (metástasis, aplasia pura de serie roja, mielodisplasia)
- Relacionada al tratamiento específico
 - Quimioterapia (QT): drogas, dosis, esquema de administración
 - Radioterapia: dosis, campo, fraccionamiento
 - Tratamientos combinados
 - Cirugía (pérdidas de sangre)
- Anemia de los trastornos crónicos

Las drogas quimioterápicas inducen anemia mediante diversos mecanismos:

- Mielosupresión (ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido)
- Toxicidad renal (cisplatino)
- Anemia inmuno-hemolítica (fludarabina)

TABLA 2

Modelo para calcular el riesgo de desarrollar anemia transfusion dependiente en pacientes bajo quimioterapia²⁵

| - Hb < de 12 gr % | 3 |
|-------------------------------|-----------------------------|
| - Estado funcional > 1 | 1 |
| - Linfocitos < 700/microlitro | 1 |
| Score | Probabilidad de transfusión |
| 0 | 1% |
| 1 | 4% |
| 2-3 | 11% |
| 4 | 30% |

- Microangiopatía (síndrome urémico hemolítico) (mitomicina C, gencitabina, oxaliplatino)

La anemia inducida por quimioterapia ha sido particularmente referida en los tratamientos con cisplatino (cáncer de ovario, tumor de células pequeñas de pulmón), se incrementa con el número de ciclos de tratamiento y el nadir de hemoglobina se correlaciona en forma inversa con la dosis acumulativa de platino.

Un grupo francés ha publicado en 1998 la propuesta de un modelo para predecir la anemia y el requerimiento transfusional en los pacientes bajo quimioterapia²⁵.

Sobre un total de 1051 pacientes (posteriormente el estudio fue convalidado con la inclusión de otros 1000 pacientes), se pudieron determinar los factores que en el análisis multivariante mostraron valor predictivo para transfusión:

- hemoglobina inicial < de 12 gr/dl (factor más significativo)
- performance status > de 1
- linfocitos iniciales < de 700 por microlitro.

No mostraron valor significativo el tipo de quimioterapia, la edad, el sexo y la enfermedad de base.

Se le dio un valor de 3 puntos a la hemoglobina inicial < de 12, y un valor de 1 punto al performance status > de 1 y al recuento de linfocitos < de 700 por microlitro.

En base a ello se elaboró un score con diversas probabilidades de transfusión, como se observa en la Tabla 2²⁵.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer

Antes del uso de la EPO en el tratamiento de la anemia asociada al cáncer, la transfusión de GR sedimentados constituía el único recurso terapéutico.

La misma ofrece un incremento temporario y de corta duración en los niveles de Hb, quedando reserva-

da para los pacientes con anemia severa (Hb menor de 8 gr%), no debiendo ser olvidados los riesgos potenciales de la transfusión³².

La eritropoyetina humana recombinante se halla disponible desde 1989 para el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal³³.

Existen abundantes evidencias del beneficio sintomático y en la calidad de vida de la EPO en pacientes con cánceres (hematológicos y tumores sólidos)^{32,34}.

En la medida que los tratamientos para el cáncer han mejorado la expectativa de vida, se ha comenzado a poner más énfasis en la calidad de vida. La fatiga es un síntoma muy común que se asocia al tratamiento del cáncer. Si bien resulta dificultoso correlacionar en forma directa la fatiga y otros factores de calidad de vida con los niveles de anemia, es claro que si se incrementan los niveles de hemoglobina se podría mejorar la calidad de vida.

En los pacientes oncológicos, la respuesta a la EPO se observa globalmente en el 40 a 80% de los casos, luego de 4 a 8 semanas de tratamiento, con diferencias de acuerdo al diagnóstico oncológico³⁵.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica y la Sociedad Americana de Hematología han publicado recientemente una serie de recomendaciones basadas en evidencias clínicas sobre el uso de EPO en la anemia asociada a tumores, las cuales se enumeran a continuación³⁶:

1. Se recomienda el uso de EPO en los pacientes con anemia asociada a QT con hemoglobina (Hb) igual o menor a 10 gr/dl. Las transfusiones constituyen una opción terapéutica dependiendo de la severidad de la anemia y de las condiciones clínicas.
2. Para pacientes con anemia menos severa (Hb < de 12 pero > de 10gr/dl), la decisión de usar EPO inmediatamente o esperar a que la Hb se acerque a 10 gr/dl dependerá de condiciones clínicas. La transfusión en estos casos constituye una opción terapéutica.
3. La dosis inicial recomendada es de 150 U/kg tres veces por semana por vía subcutánea, por un mínimo de 4 semanas. En los pacientes que no hayan respondido a esta dosis inicial, se recomienda incrementar la dosis a 300 U/kg tres veces por semana por 4 a 8 semanas más. Si bien las evidencias son menores, se puede considerar un régimen alternativo de una dosis semanal de 40.000 U, la cual puede ser incrementada de manera similar ante la falta de respuesta.
4. Los pacientes que luego de 6 a 8 semanas no hayan aumentado los niveles de Hb (por lo menos con un aumento de 1 a 2 gr), habiendo incrementado la dosis de EPO, serán considerados no respondedores. Se deberán descartar otros factores de

fracaso (progresión de enfermedad subyacente, deficiencia de hierro), y considerar la suspensión del tratamiento con EPO.

5. El objetivo será llevar la Hb a nivel cercano a 12 gr/dl. En ese momento se disminuirá la dosis de EPO tratando de mantener dicho nivel de Hb. Se restablecerá la dosis inicial de EPO, si la Hb disminuye a valores cercanos a 10 gr/dl. No hay datos suficientes que justifiquen normalizar la Hb a valores mayores de 12 gr/dl.
6. Se debe monitorear en forma basal y periódicamente los valores de ferremia, transferrina, saturación de transferrina y ferritina. Reponer hierro cuando sea necesario a fin de minimizar los requerimientos de EPO. No hay aún evidencias suficientes para determinar el tiempo y la periodicidad óptima para dicho monitoreo.
7. Hay evidencias suficientes para el uso de EPO en anemia de síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo. No hay evidencias suficientes para el uso de EPO en anemia de MM, LLC y LNH en ausencia de QT. Para pacientes con diagnóstico de MM, LLC, LNH y anemia asociada a QT, se usarán las recomendación anteriores.
8. En pacientes con LLC, MM y LNH se iniciará primero el tratamiento con corticoides y/o QT y se observará la respuesta hematológica antes de considerar el uso de EPO. Si luego de iniciado el tratamiento oncoespecífico, no se obtuviera respuesta de la anemia, se deberá considerar el uso de EPO siguiendo las consideraciones anteriores. Las transfusiones de sangre constituyen también una alternativa terapéutica.

Se han enumerado una serie de factores que permitirían predecir buena respuesta a la EPO tales como:

- Concentración baja de EPO sérica pretratamiento (< de 200 U/litro si la Hb es menor de 10 gr/dl). Un estudio sobre 80 pacientes con diversas enfermedades neoplásicas permitió identificar dos importantes factores predictores de respuesta a EPO: el nivel de EPO sérica y la concentración de ferritina sérica. La respuesta a EPO era menor cuando la EPO era > de 100 mU/ml y/o la ferritina sérica era > de 400.
- Valor de hemoglobina
- Aumento de la Hb mayor o igual a 0.5 gr/dl luego de 2 semanas de EPO a menos de 100 U/kg.
- Aumento de la cifra absoluta de reticulocitos a más de 40.000/ml, e incremento de la Hb igual o > de 0.5 gr/dl a las dos semanas de tratamiento con EPO.
- Aumento de la Hb igual o > de 0.3 gr/dl y descenso del nivel basal de EPO a las dos semanas.
- Aumento del receptor soluble de transferrina igual o > del 25% a las dos semanas.

Predicen respuesta negativa a EPO: duración de la neoplasia, tratamiento de la misma, compromiso de MO y diagnóstico de tumores hematológicos en comparación con tumores sólidos.

Se ha postulado que si luego de dos semanas de tratamiento con EPO, el nivel de EPO sérica es > de 100 mU/ml y la Hb no ha aumentado por lo menos 0.5 gr/dl, o que si luego de dos semanas de tratamiento, la ferritina sérica es > de 400 ng/ml, la respuesta terapéutica a la EPO es poco probable.

Lastiri y col. publicaron recientemente su propuesta de score para predecir la respuesta a EPO. Trataron 36 pacientes con tumores sólidos y anemia (hemoglobina < de 9.9 gr/dl y hematocrito < de 30%) con dosis de EPO de 150 U/kg, 3 veces por semana, durante 12 semanas. Obtuvieron 73.5% de respuestas con 64% de remisiones completas (Hto > 36%)³⁷.

En dicha experiencia fueron factores predictores de respuesta favorable el aumento de la hemoglobina > de 0.5 gr/dl a la segunda semana de tratamiento, la QT con cisplatino y la ferritina sérica pre-tratamiento > de 1100 ng/dl. La infiltración de la médula ósea por tumor fue una variable predictora de fracaso, y no tuvieron valor para predecir respuesta la concentración de EPO pre-tratamiento, el pico reticulocitario temprano a la segunda semana y los dosajes de citoquinas pretratamiento (IL 1 y 6, TNF). En base a ello elaboraron un score predictor de respuesta a la EPO (Tabla 3). Los porcentajes de respuestas completas con el tratamiento con EPO de acuerdo al score y la recomendación terapéutica se observan en la Tabla 4.

TABLA 3
Score predictor de respuesta a EPO³⁷

| | |
|--|---|
| - Aumento de hemoglobina > 0.5 gr/dl a la segunda semana | 6 |
| - Ausencia de infiltración medular | 5 |
| - Quimioterapia con cisplatino | 4 |
| - Ferritina basal > 1100 ng/dl | 3 |
| - Pico reticulocitario a la segunda semana | 1 |
| - Dosaje de EPO < de 100 microgs/dl | 1 |

TABLA 4
Respuesta completa de acuerdo a score predictor y recomendación terapéutica³⁷

| Score | % de RC | Recomendación |
|---------|---------|---|
| 0- 4 | 0 | No EPO |
| 5 - 14 | 54.5 | EPO de acuerdo a chance de curación y expectativa |
| 15 - 20 | 100 | Sí EPO |

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

- La ACS constituye una de las principales causas de anemia en la práctica clínica, observable en numerosas circunstancias.
- Frecuentemente coexiste con otras causas de anemia, las cuales deben ser investigadas, a fin de llevar a cabo el óptimo tratamiento de estos pacientes.
- Existen múltiples evidencias clínicas sobre el rol terapéutico de la eritropoyetina recombinante en los pacientes con ACS, especialmente en artritis reumatoidea, infección HIV y cáncer.
- En este último grupo de pacientes deberá definirse adecuadamente el subgrupo de pacientes potencialmente más beneficiables con el tratamiento con EPO, a fin de optimizar el costo económico de dicho tratamiento.
- El conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos íntimos abrirá en el futuro nuevas perspectivas terapéuticas, como el innovador uso clínico de anticuerpos monoclonales contra TNF, los cuales han comenzado a ser usados en pacientes con artritis reumatoidea con resultados promisorios¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cartwright G.E. The anemia of chronic diseases. **Semin Hematol** 3:351, 1966.
2. Gardner L., Benz E. In Hematology. Basic Principles and Practice. **Hoffman**, 3rd edition, Churchill Livingstone, 2000.
3. Cash J.M., Sears D.A. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. **Am J Med** 87: 638, 1989.
4. Feelders R.A., Vreugdenhil G., van Dijk J. et al. Decreased affinity and number of transferrin receptors on erythroblasts in the anemia of rheumatoid arthritis. **Am. J. Hematol.** 43: 200, 1993.
5. Lee G.R. The anemia of chronic disease. **Semin Hematol** 20: 61, 1983.
6. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. **Blood Reviews** 16: 87, 2002.
7. Ganz T. Hcpicidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. **Blood** 102: 783, 2003.
8. Robson K.J. Hcpicidin and its role in iron absorption. **Gut** 53(5): 617, 2004.
9. Nemeth E., Rivera E., Gabayan V., et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **J Clin Invest** 113: 1271, 2004.
10. Beutler E. Unlocking the mysteries of iron homeostasis and of the anemia of chronic disease: is hepcidin the key?. **Blood** 102, 775, 2003.
11. Nourousian M. Pathophysiology of anemia. **Anemia and Cancer Therapy** ESSO. Milán, Nov, 2001.
12. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. **Blood** 80: 1639, 1992.
13. Faquin W.C., Schneider T.J., Goldberg m.A. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. **Blood** 79: 1987, 1992.
14. Salleri C., Maciejewski J.P., Sato T., Young N.S. Interferon-gamma constitutively expressed in the stromal microenvironment of human marrow cultures mediates potent hematopoietic inhibition. **Blood** 87: 4149, 1996.

15. Papadaki H.A., Kritikos H.D., Valatas V., et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor alfa antibody therapy. **Blood** 100: 474, 2002.
16. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. Et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. **N Eng J Med** 322: 1689, 1990.
17. Means RT Jr., Krantz S.B. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. **Blood** 78: 2564, 1991.
18. Balaban E.P., Sheehan R.G., Demian S.E. et al. Evaluation of bone marrow iron stores in anemia associated with chronic disease: a comparative study of serum and red cell ferritin. **Am J Hematol** 42: 177, 1993.
19. Punnone K., Irjala K., Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. **Blood** 89: 1052, 1997.
20. Hastka J., Lasserre J., Schwarzbeck A., Strauch M., Hehlmann R. Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders. **Blood** 81: 1200, 1993.
21. Cremieux P.Y., Finkelstein S.N., Berndt E.R. et al. Cost effectiveness, quality-adjusted life years and supportive care. **Pharmacoeconomics** 16459, 1999.
22. Pierre Y.C., Barrett B., Anderson K., et al. Cost of outpatient blood transfusion in cancer patients. **J Clin Oncol** 18: 2755, 2000.
23. Pincus T., Olsen N.J., Krantz S.B., et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. **Am J Med** 89: 161, 1990.
24. Fisch M., Galpin J.E., Levine J.D. et al. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. **N Eng J Med** 322: 1488, 1990.
25. Bokemeyer C. Incidence of anemia in cancer and impact of cancer therapy on erythropoiesis and erythropoietin response. **Anemia and Cancer Therapy** ESSO. Milán, 2001.
26. Vaupel P. Effects of anemia and hypoxia on tumour biology and radio-sensitivity. **Anemia and Cancer Therapy** ESSO. Milán, 2001.
27. Medical Research Council's Working Party for Therapeutic Trials in Leukemia. Randomized trial of splenectomy in Ph⁺ positive granulocytic leukemia, including in analysis of prognostic features. **Br J Hematol** 54: 415, 1983.
28. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. **Blood** 46: 219, 1975.
29. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. **Cancer** 48: 198, 1981.
30. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. **Cancer** 36: 842, 1975.
31. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's disease. **N Engl J Med** 339: 1506, 1998.
32. Österborg A. Anemia in cancer. Therapeutic advances in Haematology. 5th Congress of the European Haematology Association, 2000.
33. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing N.R. Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. **N Eng J Med** 316: 73, 1987.
34. Gordon M. Guidelines for use of erythropoietin. **Anemia and Cancer Therapy** ESSO. Milán, 2001.
35. Ludwig H. Treatment of anemia in cancer. An Overview of clinical trials. **Anemia and Cancer Therapy** ESSO. Milán, 2001.
36. Rizzo J., Lichtin A., Woolf S., et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. **Blood** 100: 2303, 2002.
37. Lastiri J.M., Specterman S.R., Rendo P., et al. Variables predictivas de respuesta a la eritropoyetina recombinante humana en pacientes con anemia y cáncer. **Medicina**