



## Puntos clave

En la anemia de inflamación/infección (AI) hay un bloqueo del hierro como mecanismo de defensa, con hiposideremia, hipotransferrinemia e hiperferritinemia, principalmente por acción de la hepcidina estimulada por la interleucina-6.

La AI suele ser leve o moderada, normocrómica, normocítica e hiporreticulocitaria, aunque si se mantiene el proceso puede llegar a ser microcítica e hipocroma, especialmente en los niños.

Es importante diferenciar la AI aislada de la que se acompaña de anemia ferropénica (anemia mixta), pues tienen un manejo distinto.

Un índice alto de receptor soluble de la transferrina/log ferritina orienta hacia la anemia mixta.

La ferroterapia por vía intravenosa es más eficaz que la oral, pero no debe darse en infección activa y si no hay ferropenia asociada o falta de respuesta a la eritropoyetina.

La eritropoyetina puede mejorar la anemia, como en la insuficiencia renal crónica, pero son necesarios más estudios para su empleo en otras situaciones clínicas.

# Anemia de la inflamación/infección

ÁUREA CERVERA BRAVO

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles. Madrid. España.  
acervera.html@salud.madrid.org

## Introducción

Desde hace tiempo se sabe que en la anemia inflamatoria (anemia de inflamación/infección [AI]) se produce una ferropenia funcional con secuestro de hierro en sus lugares de almacenamiento, y secundariamente una eritropoyesis restrictiva en hierro. El descubrimiento de la hepcidina como principal regulador del hierro a nivel sistémico ha permitido conocer que también es la principal proteína implicada en este bloqueo de hierro en respuesta a la liberación de citocinas inflamatorias. La AI engloba no solo procesos inflamatorios expresivos (anemia de infección, enfermedades autoinmunitarias), sino también a otras enfermedades donde la actividad inflamatoria es menor (insuficiencia renal crónica [IRC], insuficiencia cardíaca, enfermedad neoplásica, envejecimiento) y la anemia de enfermedad crítica. La expresión final de la anemia dependerá de cómo se expresen las diferentes citocinas en dichas enfermedades produciendo esa ferropenia funcional y contribuyendo además a la anemia por otros mecanismos adicionales<sup>1,2</sup>.

## Fisiopatología

El principal mecanismo de la AI es la situación de ferropenia funcional o de bloqueo del hierro, mecanismo de defensa en las infecciones para evitar que sea empleado por los microorganismos patógenos para su proliferación<sup>1,2</sup>. Dada la relación estrecha del estatus del hierro con este tipo de anemia, es importante hacer un resumen del metabolismo del hierro, para poder entender mejor los cambios que aparecen en situación de inflamación e infección. Se emplean las siglas inglesas de proteínas, citocinas y genes para su mejor reconocimiento por su mayor difusión internacional.

### Homeostasis del hierro: una breve revisión

#### Ciclo del hierro en el organismo

Normalmente, el hierro disponible en el organismo para ser utilizado por los eritroblastos en la síntesis de hemoglobina proviene de 3 fuentes: una pequeña parte, de la absorción duodenal del hierro de los alimentos (1-2 mg/día); otra, proveniente del hierro almacenado en el hígado, y la tercera, la más importante, del hierro liberado por los macrófagos provenientes del metabolismo de los hematíes senescentes fagocitados (20-30 mg/día). El hierro trivalente  $\text{Fe}^{3+}$  de los alimentos se absorbe a través del transportador de metales divalentes (DMT-1) del borde en cepillo del enterocito tras la reducción a  $\text{Fe}^{2+}$  por una ferroreductasa. También puede pasar directamente al interior de la célula duodenal en forma de heme. El hierro intracelular del enterocito, hígado o macrófago pasa a la circulación general a través de una proteína transportadora, la ferroportina, y desde ahí es oxidada a  $\text{Fe}^{3+}$  por la hefestina (membrana duodenal) o la ceruloplasmina (circulación sanguínea) para su transporte por la transferrina (TF). La TF saturada con 2 átomos de Fe (transferrina diférrica) se une al receptor 1 de la transferrina (TFR-1) de la membrana celular de los tejidos periféricos y eritroblastos, pasando al citoplasma por endocitosis. En los eritroblastos, el hierro es liberado desde el endosoma a través del DMT-1 hacia el citoplasma y la mitocondria donde se produce la síntesis del heme. En el macrófago, el hierro entra a través de la TF/TFR-1, pero principalmente lo hace por eritrofagocitosis. El almacenamiento del hierro en la célula se realiza por medio de la ferritina<sup>1-5</sup>.

#### Regulación sistémica<sup>1-6</sup>

La hepcidina es la principal proteína implicada en la regulación del hierro. Se produce fundamentalmente en el hígado, y su función es unirse a la ferroportina, promoviendo su

## Lectura rápida



La anemia de inflamación/infección (anemia inflamatoria [AI]) no solo acompaña procesos inflamatorios manifiestos, sino también a muchas enfermedades crónicas, a la enfermedad aguda crítica, al cáncer y al envejecimiento. El mecanismo principal se debe a un bloqueo del hierro por los altos niveles de hepcidina circulatorios debidos al estímulo que sobre el promotor de su gen realiza la interleucina-6 liberada en la inflamación.

interiorización y degradación. El paso del hierro se bloquea y queda atrapado en el interior del citoplasma tanto del enterocito como del macrófago, produciendo hiposideremia y disminución del aporte de Fe a los eritroblastos. La síntesis de la hepcidina está regulada por 4 factores: estatus del hierro, anemia, hipoxia e inflamación. La anemia, la hipoxia y la ferropenia disminuyen su síntesis y la sobrecarga férrica y la inflamación la estimulan (fig. 1).

**Estatus del hierro.** La sobrecarga férrica estimula la síntesis de hepcidina por las proteínas de la hemocromatosis (HFE), la hemojuvelina (HJV) y el receptor 2 de la transferrina (TFR-2), que lo hacen a través de la vía de señalización de la proteína-6 morfogénica del hueso (BMP-6)/SMAD4 o quizá directamente (HFE/TFR2-TFR1) induciendo la transcripción del gen de la hepcidina. En la ferropenia, la matriptasa actúa en sentido inverso, escindiendo la HJV, por lo que se dificulta la señal BMP/SMAD y disminuye la transcripción y síntesis de la hepcidina.

**Hipoxia.** En la anemia y la hipoxia se produce un estímulo de la producción de eritropoyetina (EPO) renal a través del factor 1 $\alpha$  inducible

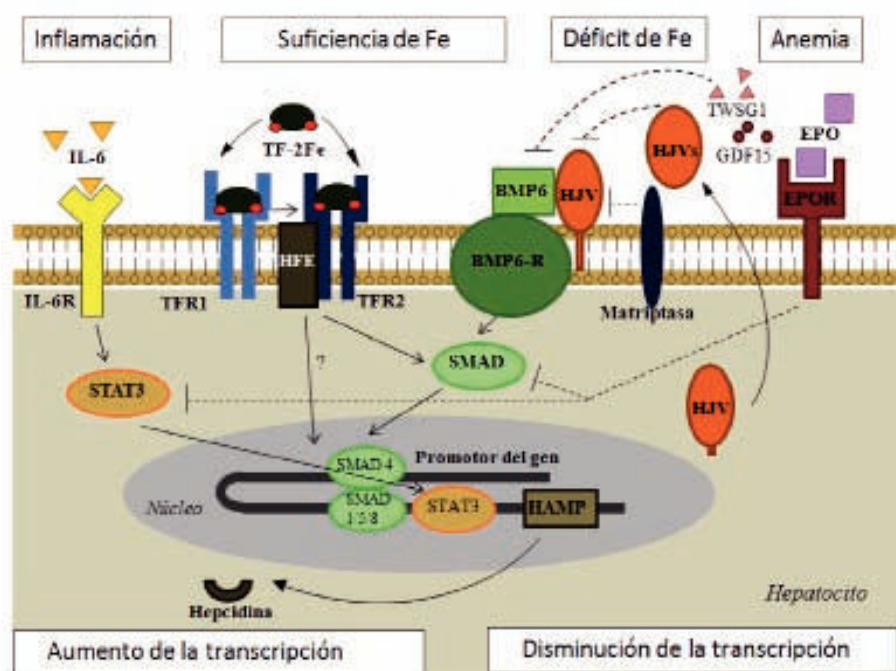
por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ )<sup>7</sup>. Al unirse al receptor de la EPO, bloquea las vías SMAD y STAT impidiendo la transcripción del gen de la hepcidina<sup>8</sup>. Además el HIF-1 $\alpha$  libera la isoforma soluble de la HJV (HJVs) que actúa de forma competitiva con la membranosa (HJVm), bloqueando la vía BMP/SMAD<sup>9</sup> y puede añadirse una inhibición directa sobre el promotor de la hepcidina. Su unión al promotor del DMT1 incrementa su expresión en los enterocitos.

**Señales eritropoyéticas.** En la anemia con eritropoyesis restrictiva en hierro o ineficaz se generan 2 eritrocinas, el factor 15 de diferenciación del crecimiento (GDF15) y la TWSG1, que bloquean la vía BMP/SMAD.

**Inflamación.** Se libera interleucina-6 (IL-6), que se une a su receptor de membrana y estimula la expresión de la hepcidina a través de un activador de la transcripción (STAT3) en el promotor del gen.

### Regulación celular<sup>3,4</sup>

Hay una regulación postranscripcional en la traducción del ARNm a proteína. Varias proteínas implicadas en la homeostasis del hierro (ferritina, ferroportina, TFR-1, DMT1, etc.)



**Figura 1.** Vías de regulación de la hepcidina (adaptado de Muñoz<sup>4</sup>, Arrizabalaga<sup>23</sup> y Coyne<sup>29</sup>). BMP: proteína morfogénica del hueso; BMPR: receptor de BMP; EPO: eritropoyetina; EPOR: receptor de EPO; GDF: factor de diferenciación del crecimiento; HFE: gen de la hemocromatosis; HAMP: gen de la hepcidina; HJV: hemojuvelina; HJVs: HJV soluble; IL-6: interleucina-6; IL-6R: receptor de IL-6; SMAD: proteínas «small mothers against decapaplegic»; STAT: transductor de señal y activador de la transcripción; TF-2Fe: transferrina diférrica; TFR: receptor de la transferrina; TWSG1: homólogo 1 del «twisted gastrulation». Flechas continuas: estimulación; flechas discontinuas: inhibición.

tienen un elemento silente que responde al hierro (*iron-responsive element* [IRE]) en el ARNm que no se traduce a proteína y que se une a unas proteínas citoplasmáticas respondedoras al hierro (IRP) cuando los niveles de hierro son bajos, siendo la situación inversa si hay sobrecarga de hierro. Si el IRE está en posición 5' la unión del IRP con las IRP impide la síntesis de la proteína (ferritina, ferroportina); si el IRE está en posición 3' impide su degradación (DMT1, TFR-1), por lo que aumentan sus niveles (fig. 2).

### Anemia de la inflamación/infección

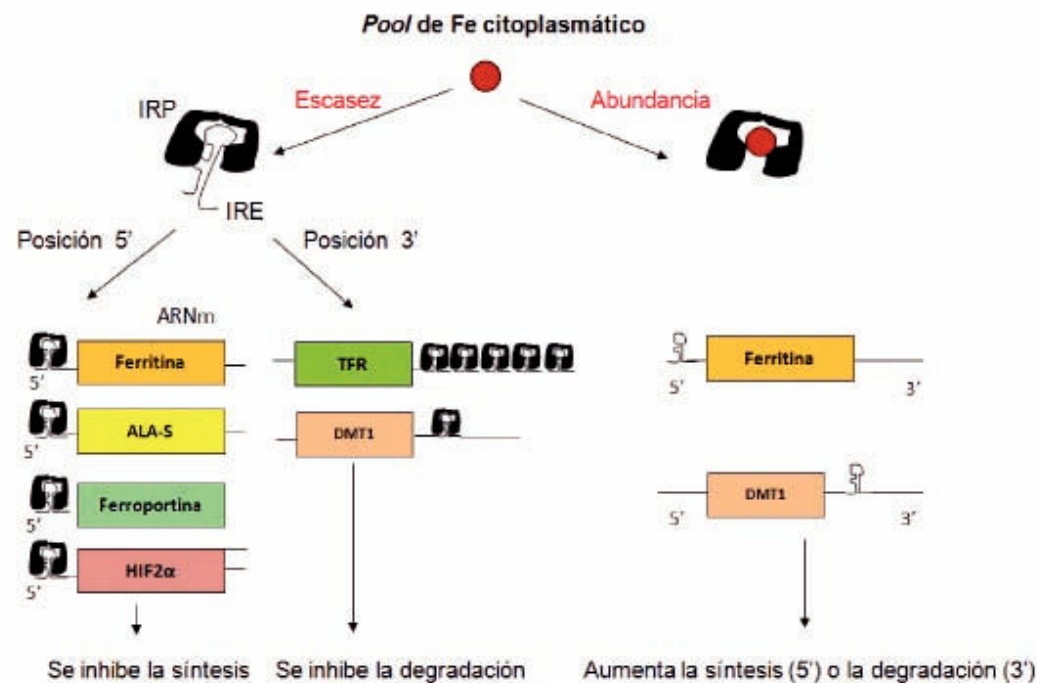
La AI se ha llamado también «anemia de enfermedad crónica» porque se ha asociado a múltiples procesos inflamatorios crónicos; sin embargo, se desarrolla rápidamente<sup>10</sup> y no se ve en muchas enfermedades crónicas. En general, se debe a la liberación de citocinas inflamatorias cuya producción es diferente según el proceso sea agudo o crónico, variando a su vez en los distintos procesos y a lo largo de la evolución de los mismos<sup>2</sup>. Los mecanismos por los que se produce la anemia se resumen en continuación (fig. 3):

### Ferropenia funcional o de bloqueo

El bloqueo de hierro tiene un efecto defensivo: a) priva a la circulación de hierro, necesario para el crecimiento y proliferación

de los microorganismos y lo deriva hacia las células inmunitarias; b) el aumento de hierro en los macrófagos cataliza la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) contribuyendo a la muerte intracelular de los microorganismos<sup>11</sup>.

Vía hepcidina. Este es el principal mecanismo en la AI<sup>1</sup>. De todas las proteínas inflamatorias, la IL-6 es la que se correlaciona más claramente con los niveles de hemoglobina<sup>2</sup>, especialmente en la fase aguda<sup>1,4</sup>. Cuando en humanos se inyecta lipopolisacárido (LPS), componente mayoritario de la membrana externa de bacterias Gram<sup>-</sup>, se produce una inducción precoz y transitoria de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), seguido de un pico intenso de IL-6 a las 3-4 h, apareciendo hipoferrremia junto con la expresión máxima de hepcidina a las 6 h<sup>12</sup>. La IL-6 actúa a través de la vía STAT3 aumentando la transcripción de la hepcidina. Esta degrada la ferroportina bloqueándose la absorción del hierro intestinal y quedando «secuestrado» el hierro en el macrófago<sup>1,2,4</sup>. A ello se suma una hiperproducción directa autocrina de hepcidina en los macrófagos como respuesta a la IL-6<sup>13,14</sup>. Son características de la AI la hipoferrremia, TF baja y valores normales o altos de ferritina<sup>1,15</sup>. La reducción de la disponibilidad del hierro, produce una eritropoyesis restrictiva en hierro. A



**Figura 2.** Regulación intracelular de la síntesis de proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro. ALA-S: ácido aminolevulínico sintetasa; DMT1: transportador 1 de metales divalentes; HIF-2 $\alpha$ : factor 2 $\alpha$  inducible por hipoxia IRE: elemento respondedor al hierro; IRP: proteínas respondedoras al hierro; TFR: receptor de la transferrina.

### Lectura rápida



El bloqueo de hierro supone un mecanismo de defensa, pues limita el hierro para el metabolismo y la proliferación de los microorganismos. La hepcidina actúa degradando la ferroportina, principal exportador de hierro desde el citoplasma hacia la circulación, por lo que se bloquean la absorción de hierro duodenal y la liberación del hierro desde los macrófagos, quedando secuestrado en el interior de los mismos. Eso limita el hierro disponible para la hemoglobinización en los eritroblastos.





## Lectura rápida

A la AI también contribuye una disminución de la eritropoyesis tanto por acción directa, como por disminución de la síntesis de eritropoyetina y aumento de la resistencia a su acción, debida a diferentes citocinas, junto con una disminución de la vida media de los hematíes.

La AI se presenta como una anemia de leve a moderada, independientemente del tiempo de evolución, es normocrómica y normocítica, aunque puede llegar a ser hipocroma y microcítica si se mantiene el proceso, especialmente en niños. La diferencia patológica con la anemia ferropénica (AF), que puede llegar a ser grave, podría radicar en el diferente comportamiento del hierro citoplasmático del eritroblasto en ambas situaciones.

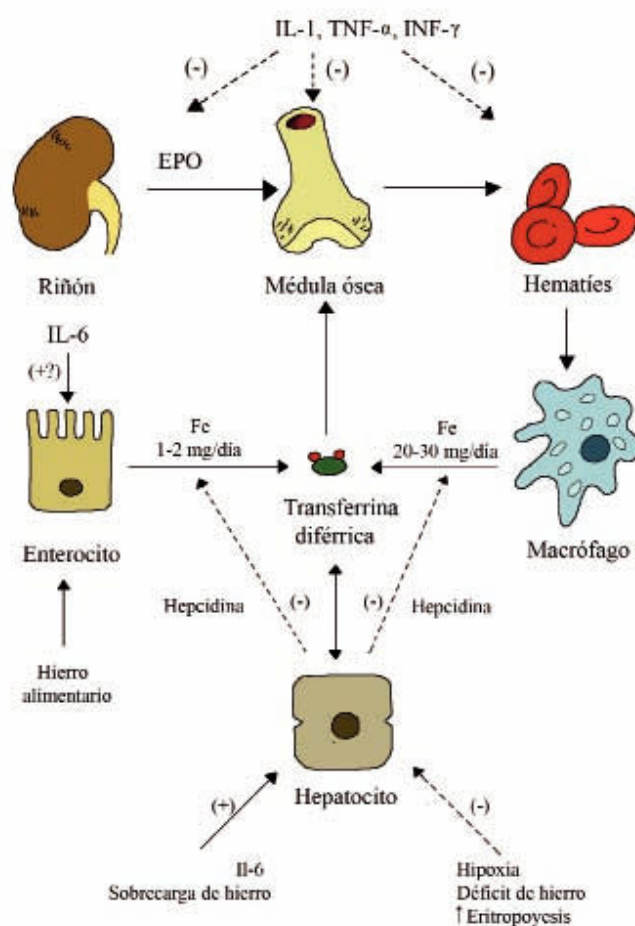
la larga, puede desarrollarse una verdadera anemia ferropénica por la limitación de la absorción de hierro a nivel intestinal<sup>15</sup>, al que puede sumarse la pérdida crónica de sangre<sup>1,4</sup>. La importancia de este mecanismo se muestra en modelos animales. Los ratones transgénicos con sobreexpresión de hepcidina tienen anemias severas con deficiencias de hierro, mientras que los ratones deficientes en hepcidina no desarrollan ferropenia secundaria a la inflamación ni tampoco los ratones *knock-out* para IL-6 reproducen la AI en un modelo inflamatorio<sup>1,5</sup>.

Aunque la IL-6 actúa por la vía STAT3, parece que también precisa de la vía del BMP/SMAD para que se produzca una actividad completa del promotor de la hepcidina<sup>4,14</sup>. Por esta vía actúa el TNF- $\alpha$  sorprendentemente en sentido inverso suprimiendo de forma potente la HJV y, por tanto, disminuyendo la hepcidina. Por otro lado, varias vías de respuesta al estrés inflamatorio del retículo endoplásmico, estimulan el promotor de la hepcidina a través de la IL-6 e IL-1 $\beta$ <sup>3,4,15</sup>.

En algunos estudios clínicos no se ha visto correlación entre los niveles de IL-6 con los niveles de hepcidina, especialmente por la coexistencia de ferropenia, pero sí de la hepcidina con la ferritina y la hemoglobina, lo que indica

que la demanda eritroide para el hierro es un estímulo mucho más potente para la expresión de hepcidina que el inflamatorio<sup>16,17</sup>.

**Independiente de hepcidina.** Las citocinas pueden actuar además sobre otras proteínas del metabolismo férrico, aumentando la síntesis de ferritina, la expresión del DMT-1, disminuyendo la transcripción de ferroportina, etc. (tabla 1)<sup>5,15,18,19</sup>. A esto se puede añadir el mecanismo intracelular traduccional: la síntesis de ferroportina se inhibe por la unión del IRP1 al IRE en posición 5' de su ARNm, como respuesta a la inflamación y estrés oxidativo<sup>1</sup>; en el caso de la ferritina, los niveles altos de hierro intracelular aumentan su expresión por este mecanismo pero también por una región «de fase aguda» en la posición 5' del ARNm<sup>1,15</sup>. La proteína DMT-1, que transporta el hierro desde el fagosoma, limita la disponibilidad del hierro en el macrófago para ser empleado por los organismos invasores en la inflamación. Por último, la lactoferrina, proteína estructuralmente parecida a la TF, presente en la leche y las secreciones mucosas y también producida por los neutrófilos en la inflamación, actúa captando el hierro en los lugares de infección y en las superficies mucosas, en especial frente a algunos microorganismos<sup>15</sup>.



**Figura 3.** Efectos de la inflamación sobre la eritropoyesis y la homeostasis del hierro en los mamíferos. (-) y flechas discontinuas: efecto negativo. (+) y flechas continuas: efecto positivo. EPO: eritropoyetina; IL: interleucina; INF: interferón; TNF: factor de necrosis tumoral. Modificado de Muñoz et al<sup>4</sup>.

Hay unos mecanismos que intentan superar esa situación de secuestro del hierro como son el aumento de la ceruloplasmina, que favorece el transporte de  $\text{Fe}^{3+}$  por la TF que, junto con la disminución de los valores de TF, aumenta la proporción de TF-diférica capaz de ser captada por los eritroblastos<sup>2</sup>, como protección frente a la anemia. Además, hay otro mecanismo que también podría explicar el diferente comportamiento de la AI frente a la anemia ferropénica (AF) carencial, el reciente hallazgo de que existe una ferroportina que carece de IRE en el enterocito y eritroblasto<sup>20</sup>. En condiciones de ferropenia, seguiría habiendo ferroportina funcionando a pesar de la inhibición del AR-Nm por el IRE/IRP. En el eritroblasto, la ferroportina funcionante permitiría el paso de hierro para mantener las necesidades críticas sistémicas (mioglobulinización, citocromos, etc.) pero disminuiría la hemoglobini- zación provocando microcitosis y a la larga, anemia grave. En la inflamación, sin embar- go, los altos niveles de hepcidina degradan toda la ferroportina. Por tanto, el hierro es retenido en los eritroblastos, manteniéndose

la producción de hemoglobina y el volumen corpuscular, resultando una anemia leve o moderada<sup>21</sup>.

### Disminución de la eritropoyesis

1. Alteración en la proliferación y diferen- ciación de los progenitores eritroides debida a la acción de  $\text{INF-}\gamma$ , IL-1,  $\text{TNF-}\alpha$ , y alfa-1- antitripsina<sup>4,5,22</sup>. De ellos, el  $\text{INF-}\gamma$  parece ser el más potente inhibidor y sus niveles guardan una relación inversa a la concentración de hemoglobina y el número de reticulocitos; actúa induciendo la apoptosis, disminuyendo la expresión de otros factores del crecimiento como el factor de células madre y también de un modo tóxico directo sobre los eritroblastos a partir del óxido nítrico formado en los macrófagos vecinos<sup>5,11,17,23</sup>. En la infección puede haber una verdadera aplasia o paralización de la proliferación de precursores eritroides (p ej., parvovirus<sup>9</sup>).

2. Disminución de la respuesta de los pre- cursores eritroides a la EPO por acción del  $\text{INF-}\gamma$ , IL-1,  $\text{TNF-}\alpha$ <sup>2,4,22,23</sup>. Parece que los niveles altos de hepcidina pueden contribuir a la resistencia a la eritropoyetina. El empleo

**Tabla 1.** Acción de las citocinas inflamatorias<sup>1,2,4,5,11,23</sup>

IL-6	Incrementa la transcripción de hepcidina (vía STAT) Induce la transcripción de ferritina
INF- $\gamma$	Disminuye la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides Altera la respuesta de los precursores eritroides a la EPO Disminuye la expresión de la ferroportina Estimula la expresión del DMT1
TNF- $\alpha$	Inhibe la producción de EPO renal Disminuye la respuesta de los precursores eritroides a la EPO Disminuye la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides Disminuye la vida media de los hematíes (diseritropoyesis, daño celular, aumento de eritrofagocitosis) Induce la transcripción de ferritina Disminuye la transcripción de hemojuvelina Aumenta la expresión del DMT1
IL-1	Inhibe la producción de EPO renal Disminuye la respuesta de los precursores eritroides a la EPO Disminuye la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides Induce la transcripción de ferritina
IL-10 <sup>20,21</sup>	Aumenta el TFR-1 en los macrófagos Estimula la traducción de ferritina

DMT-1: transportador 1 de metales divalentes; EPO: eritropoyetina; IL: interleucina; INF: interferón;; STAT: transductor de señal y activador de la transcripción; TNF: factor de necrosis tumoral; TFR: receptor de la transferrina.

## Lectura rápida



El diagnóstico se basa en los parámetros de hierro con hiposideremia, hipotransferrinemia e hiperferritinemia, acompañado de elevación de marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva, la alfa-1-antitripsina o velocidad de sedimentación globular. El diagnóstico diferencial principal es con la AI asociada a anemia ferropénica, (anemia mixta [AM]), situación frecuente, ya que el tratamiento es diferente. Una ferritina < 30 ng/dl señala ferropenia. Con ferritina normal o alta, el aumento del índice de receptor soluble de la transferrina (TFRs/ log ferritina) indica ferropenia asociada. Los niveles normales o bajos de hepcidina en situación de inflamación podrían ser muestra de ferropenia asociada, pero su determinación está mal estandarizada en la actualidad. La concentración de hemoglobina reticulocitaria (CHr) parece ser un marcador precoz de ferropenia funcional.



## Lectura rápida



El tratamiento debe ser el de la causa que lo origina. Cuando no es posible, se puede emplear ferroterapia en la AM, preferiblemente intravenosa por su mejor respuesta, asociado o no a eritropoyetina (EPO) recombinante. No debe administrarse hierro en infección activa porque puede empeorar la morbimortalidad. También es capaz de aumentar la toxicidad en la inflamación al disminuir la respuesta inmunitaria y aumentar las especies reactivas de oxígeno.



de un anticuerpo monoclonal antihepcidina restaura la respuesta a la eritropoyetina en un modelo de AI de ratón<sup>1</sup>.

3. Respuesta inadecuada de producción de EPO a nivel renal como respuesta a la anemia<sup>4,5,22,23</sup>, que parece debida al factor nuclear- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), uno de los principales factores de transcripción que inician y perpetúan la inflamación<sup>7</sup>, a través de la estimulación de las citocinas IL-1 y el TNF- $\alpha$ <sup>4,7</sup> (tabla 1).

### Disminución de la supervivencia de los hematíes

Se ha comprobado una disminución importante de la vida media de los hematíes<sup>24</sup>. Los mecanismos pueden ser por disritropoyesis, daño eritrocitario (hemólisis) e incremento de la eritrofagocitosis. El efecto mayor sobre estos componentes parece ser del TNF- $\alpha$ <sup>4</sup>.

En las infecciones el componente de hemólisis puede contribuir de forma principal a la anemia por diferentes mecanismos: parasitación y destrucción directa (malaria, babesiosis), toxina (*Clostridium perfringens*), defecto intrínseco eritrocitario (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), anemia hemolítica autoinmunitaria o síndrome hemolítico urémico (*Escherichia coli*)<sup>9</sup>.

### Pérdida de hematíes

Contribuye a la anemia en algunos procesos inflamatorios (p. ej., la enfermedad inflamatoria intestinal) o infecciones (fiebres hemorrágicas virales, parasitaciones intestinales).

Además, las infecciones pueden inducir un proceso de coagulación intravascular diseminada que favorece el sangrado<sup>9</sup>.

## Diagnóstico

Generalmente, la AI es leve o moderada (Hb 7-12 g/dl), normocrómica y normocítica, sin respuesta reticulocitaria, o normocítica e hipocroma (en infecciones<sup>9</sup>), aunque puede ser microcítica e hipocroma, especialmente en la AI de larga evolución en niños que necesitan hierro adicional para el crecimiento<sup>1</sup>.

### Perfil bioquímico férrico

En la práctica clínica el diagnóstico de la AI se basa en el análisis bioquímico de los parámetros de hierro. La ferritina es normal o alta, y bajos el hierro, la TF, la capacidad sérica de unión al hierro y la saturación de TF<sup>1,2,9,23</sup>. La concentración de hemoglobina reticulocitaria (CHr) (< 28 pg) o el porcentaje de reticulocitos hipocrómicos (%Hypo) (> 5%) medidos por citometría de flujo son parámetros sensibles y útiles en la detección temprana de la deficiencia funcional de Fe antes de que se manifieste en la población total de hematíes. El %Hypo es un marcador del tiempo medio de eritropoyesis restrictiva en hierro, mientras que la CHr es un parámetro a tiempo real (48 h, por lo que puede ser muy útil para valorar la respuesta terapéutica<sup>2,6,11</sup>). El hecho de que haya un aumento de %Hypo o disminución de la CHr indica que hay un relativo desequilibrio entre la liberación de hierro a los eritroblastos (vía hepcidina) y la

**Tabla 2.** Parámetros analíticos en las formas más corrientes de anemias por alteraciones del metabolismo del hierro<sup>2,6,11,17,23,25</sup>

Parámetros	Anemia inflamatoria	Anemia carencial	Ambas condiciones
Sideremia	↓ (< 40 µg/dl)	↓ (< 40 µg/dl)	↓ (< 40 µg/dl)
Transferrina	Normal	↑	Normal
Saturación de transferrina	↓ (< 15-20%)	↓ ↓ (< 10%)	↑ (< 15-20%)
Ferritina (ng/ml)	Normal o ↑	↓ (< 30)	Normal o ↓
TFRs (mg/l)	Normal	↑	Normal o ↓
TFRs/log ferritina (mg/l)	< 0,81-1*	> 1,5-2*	> 1,5-2*
Citocinas (IL-6, etc.)	↑	Normal	↑
Hepcidina	↑ ↑	↓	Normal o ↓
Eritropoyetina	Normal o ↑ no adecuado	↑ ↑	↑

TFRs: receptor soluble de la transferrina. Sus niveles normales tienen gran variabilidad interlaboratorios.  
\* Los valores pueden cambiar dependiendo del analizador<sup>11</sup>.

estimulación por EPO, siendo mayor la restricción de hierro que la supresión de los precursores eritroides y la producción de EPO<sup>11</sup>.

El principal diagnóstico diferencial no es con la anemia ferropénica, ya que en esta la ferritina está baja y la transferrina alta, sino en la que, además de la AI coexiste una anemia carencial, situación frecuente. Unos niveles de ferritina < 30 ng/dl indican una anemia carencial<sup>6</sup>. La ferritina parece elevarse dependiendo de la situación clínica y de forma proporcional a los valores basales<sup>25</sup>.

Un parámetro que ha resultado ser útil para diferenciarlas es el receptor soluble de la transferrina (TFRs). El TFRs representa un fragmento truncado del receptor membranoso y es directamente proporcional a la cantidad total de receptores membranosos. Su nivel no se afecta por la inflamación ni la citólisis; aumenta cuando hay una carencia absoluta de Fe, mientras que en la AI, sus niveles son normales porque también se afecta su síntesis por las citocinas inflamatorias<sup>2,26,27</sup>. Por ello, la correlación del TFRs con el logaritmo de la ferritina (el llamado índice del TFRs) discrimina aún mejor la AI de la anemia carencial ya que aprovecha la relación recíproca entre dichas variables con el déficit de hierro: el aumento del TFRs y la disminución de la ferritina<sup>26</sup>. Sin embargo, también carece de sensibilidad y especificidad y debe ser corregido por los reactantes de fase aguda en el contexto de inflamación<sup>6,11</sup>. Además, los niveles de TFRs pueden aumentar también con el incremento de la eritropoyesis, aunque sea ineficaz y se correlacionan con los niveles de EPO<sup>11,27</sup>.

### Parámetros de inflamación y hepcidina

La determinación de los niveles de citocinas no es fácil en la práctica habitual. Lo que se suele realizar es la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular como medidas inespecíficas de inflamación, a los que habría que añadir la  $\alpha$ -1-glucoproteína ácida para descartar inflamación subclínica<sup>25</sup>. La hepcidina está elevada y se puede medir en sangre y en orina y puede orientar hacia el origen de la anemia. Un hierro y hepcidina bajos orientan hacia una anemia carencial y no AI<sup>9</sup>. Aunque en la actualidad es difícil su estandarización y los resultados no son comparables entre sí<sup>28</sup>, su determinación podrá ser una herramienta útil para esta y otras anemias en donde está implicado el metabolismo del hierro y la respuesta al tratamiento<sup>29</sup>.

### Niveles de eritropoyetina

Los niveles de EPO pueden ser útiles en anemias con Hb < 10 g/dl (por encima de esos niveles permanecen en rango normal), sobre

todo en algunos casos de AI para valorar la posible respuesta al tratamiento con EPO-recombinante<sup>5</sup>. (véase la tabla 2).

## Tratamiento

Lo fundamental en la AI es tratar la causa que lo origina, pero cuando esto no es posible, el tratamiento a emplear es controvertido. En la anemia por insuficiencia renal crónica (IRC) o por cáncer, la anemia se correlaciona con una mortalidad mayor, aunque podría estar relacionado con la severidad de la enfermedad<sup>6,23</sup>.

### Opciones clásicas

Cuando la AI tenga un componente ferropénico, hay que administrar hierro. En la AI el hierro oral no se absorbe por el bloqueo duodenal producido por la hepcidina; la respuesta será algo mejor en las anemias mixtas. Los niveles de hepcidina podrían determinar qué pacientes son buenos candidatos para el hierro oral<sup>6</sup>. De forma práctica, si la anemia no es importante, se podría ver la respuesta a un ciclo de hierro oral.

### Hierro por vía intravenosa

El objetivo es contrarrestar el bloqueo funcional del hierro. Se ha comprobado que el hierro parenteral incrementa la respuesta a la EPO recombinante en la IRC<sup>30</sup>, cáncer<sup>31</sup> o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>32</sup>, mejorando la calidad de vida. Inhibe la formación de TNF- $\alpha$ , disminuyendo la actividad inflamatoria de algunas enfermedades como la artritis crónica juvenil o la IRC<sup>5</sup>. Como contrapartida, el hierro es un nutriente esencial de microorganismos e inhibe la actividad del IFN- $\gamma$ , comprometiendo la respuesta inmunitaria, además de aumentar las ROS que pueden causar daño tisular<sup>5,33,34</sup>. La respuesta a infecciones (TBC<sup>35</sup>, malaria<sup>36</sup>, infecciones intestinales<sup>37</sup>) puede empeorar con la sobrecarga de hierro y, en cambio, la ferropenia, puede conferir cierta resistencia a las mismas. Por eso estaría contraindicado el tratamiento durante la infección activa, a no ser que la anemia sea importante y se esté tratando la causa de la infección<sup>38</sup>. En las enfermedades inflamatorias la administración de hierro puede aumentar su toxicidad<sup>29</sup> y es difícil de caracterizar por el aumento de ferritina como reactante, luego solo estaría indicado si existe además una ferropenia verdadera<sup>34</sup>.

### Eritropoyetina recombinante

El objetivo en este caso será contrarrestar la menor producción renal y respuesta del eritroblasto. El fracaso suele estar asociado a una escasa dis-

## Lectura rápida



El tratamiento con EPO recombinante permite contrarrestar la disminución de la producción renal y menor respuesta del eritroblasto mejorando la anemia y la calidad de vida. Una CHr baja indicaría la necesidad de ferroterapia por vía intravenosa asociada al tratamiento con EPO, aunque la EPO aislada puede liberar el hierro de los depósitos al inhibir la síntesis de hepcidina; además actúa como inmunomodulador. Sin embargo, su empleo solo está bien establecido en la insuficiencia renal crónica, puede ser perjudicial en algunas situaciones (infecciones, algunos tipos de cáncer, etc.), por lo que se necesitan más estudios en otras situaciones clínicas. En el futuro se podrá actuar inhibiendo algunas vías metabólicas, como ya se ha realizado con éxito en la forma sistémica de la anemia crónica juvenil.





## Bibliografía recomendada

Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. J Clin Pathol. 2011;64:281-6.

*Excelente puesta al día de los mecanismos moleculares del metabolismo del hierro y los efectos de la inflamación en la homeostasis del hierro y la eritropoyesis. Se comentan algunos aspectos diferenciales de la anemia inflamatoria aguda en cirugía y trauma.*

Roy CN. Anemia of inflammation. American Society of Hematology. Education Program Book. Hematology. 2010;30:276-80.

*Revisión amena sobre la anemia inflamatoria. Se hace un resumen del ciclo de vida eritrocitario y cómo influye la inflamación en el mismo. Profundiza menos sobre el bloqueo del hierro. Resume de forma muy didáctica las principales características clínicas y diagnósticas.*

ponibilidad de hierro. El tratamiento está bien establecido en la IRC<sup>30</sup> y puede ser útil en otras situaciones<sup>10,31,32</sup>. Thomas et al<sup>11</sup> realizan unas recomendaciones basándose en la presencia o no de eritropoyesis restrictiva en hierro (medidos por %Hypo o CHr) y la presencia de ferropenia real (según valores de TFRs/log ferritina: índice de TFRs) (tabla 2): habría que dar EPO cuando el índice de TFRs es bajo y añadir hierro por vía intravenosa si hay eritropoyesis restrictiva<sup>6,11</sup>.

Sin embargo, esto puede no ser tan simple. En presencia de inflamación y déficit de hierro, los niveles de hepcidina responden más a la demanda eritropoyética de hierro, que a la inflamación<sup>6</sup>. El tratamiento con EPO disminuye la hepcidina y permite liberar el hierro de los depósitos<sup>8,39,40</sup>, y a la vez podría mejorar la absorción duodenal de hierro de forma independiente a la hepcidina<sup>41</sup>, por lo que podría darse de forma aislada y tendría menor toxicidad, siempre que hubiera unos mínimos depósitos de hierro<sup>40</sup>. Si hay ferropenia o con ferritina < 100 ng/ml, se podría intentar dar hierro oral por el menor bloqueo de hierro a nivel duodenal, aunque la repuesta clínica es mejor cuando se añade hierro por vía intravenosa<sup>30-32</sup>.

Se han descrito receptores de EPO en células inmunitarias, con disminución de la actividad inflamatoria tras el tratamiento con EPO<sup>7</sup> que podría tener un efecto beneficioso como agente inmunomodulador tanto en el cáncer<sup>23</sup> como en las enfermedades inflamatorias o infecciones<sup>7</sup>. También se han encontrado receptores de EPO en múltiples líneas celulares malignas (mama, ovario, etc.) y hay resultados contradictorios sobre el posible papel de la EPO, que podría aumentar la actividad tumoral<sup>5,23</sup> o perjudicar en algunas infecciones<sup>7</sup>. Por tanto, se necesitan más estudios controlados en las diferentes situaciones clínicas que valoren no solo la respuesta a la anemia, sino la morbilidad y supervivencia a largo plazo.

### Posibilidades futuras

La resistencia al tratamiento con EPO puede estar producida por una respuesta inflamatoria severa, por lo que el empleo conjunto de fármacos con efecto antiinflamatorio podría ser eficaz. En este contexto, se ha empleado la pentoxifilina, que reduce la IL-6<sup>23</sup>, o el empleo de estatinas, que disminuyen las citocinas proinflamatorias y la hepcidina en pacientes con IRC<sup>23,42,43</sup>. Otra nueva estrategia de tratamiento es la administración de sustancias que contrarresten alguna vía metabólica:

*Anti-IL-6 (tocilizumab):* en la enfermedad de Castleman, o en la anemia crónica juvenil con altos niveles de IL-6, el empleo del anticuerpo monoclonal tocilizumab resuelve o mejora la anemia<sup>44,45</sup>.

*Antihépcidina:* en experimentación animal en un modelo con sobreexpresión de hepcidina humana e inflamación, el anticuerpo neutralizó la hepcidina normalizando los parámetros de hierro y la respuesta a dosis terapéuticas de EPO<sup>46</sup>.

*Supresión de la señal BMP:* se han empleado las moléculas dorsomorfina y LDN-193189<sup>23,29</sup>, que bloquean el receptor de la BMP reduciendo la respuesta inflamatoria. En ratas, la HJVs disminuye la expresión de hepcidina bloqueando su inducción por la IL-6<sup>47</sup>.

## Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. ● Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. Semin Hematol 2009;46:387-93.
2. ● Roy CN. Anemia of inflammation. American Society of Hematology. Education Program Book. Hematology. 2010;30:276-280.
3. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. Cell. 2010;142:24-38.
4. ●● Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. J Clin Pathol. 2011;64:281-6.
5. ● Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;1011-23.
6. ●● Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010;116:4754-61.
7. Nairz M, Sonnweber T, Schroll A, Theurl I, Weiss G. The pleiotropic effects of erythropoietin in infection and inflammation. Microbes Infect. 2012;14:238-46.
8. Huang H, Constant M, Layoun A, Santos MM. Contribution of STAT3 and SMAD4 pathways to the regulation of hepcidin by opposing stimuli. Blood. 2009;113:3593-9.
9. Kwaan HC. Infection and anemia. Infect Disord Drug Targets. 2011;11:40-4.
10. Shander A. Anemia in the critically ill. Crit Care Clin. 2004;20:159-78.
11. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. Lab Hematol. 2005;11:14-23.
12. Kemna EH, Pickkers P, Nemeth E, Van Der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. Blood. 2005;206:1864-6.
13. Camaschella C, Silvestri L. Molecular mechanisms regulating hepcidin revealed by hepcidin disorders. Sci World J. 2011;11:1357-66.
14. Kaplan J, Ward D, De Domenico I. The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias. Int J Hematol. 2011;93:14-20.
15. ● Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. Annu Rev Nutr. 2010;30:18.1-18.18.
16. Cherian S, Forbes DA, Cook AG, Sanfilippo FM, Kemna EH, Swinkels DW, et al. An insight into the relationships between hepcidin, anemia, infections and inflammatory cytokines in pediatric refugees: a cross-sectional study. PLoS ONE. 2008;3:e4030.
17. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. Blood. 2009;113:5277-86.



## Bibliografía recomendada

**Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. Annu Rev Nutr. 2010;30:18.1-18.18.**

*La autora revisa los diferentes mecanismos fisiopatológicos que producen el bloqueo del hierro en la inflamación, cómo se contrarresta y cómo actúan las diferentes citocinas.*

**Goodnugh LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010;116:4754-61.**

*Excelente revisión sobre los aspectos patogénicos, de diagnóstico y tratamiento de la eritropoyesis restrictiva en hierro, que incluye la anemia inflamatoria en el grupo de síndromes de secuestro de hierro.*

18. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocyte cell. *Blood*. 2003;101:4148-54.
19. Tilg H, Ulmer H, Kaser A, Eiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol*. 2002;169:2204-9.
20. Zhang DL, Hughes RM, Ollivierre-Wilson H, Ghost MC, Rouault TA. A ferroportin transcript that lacks an iron-responsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression. *Cell Metab*. 2009;9:461-73.
21. Keel SB, Abkowitz JL. The microcytic red cell and the anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2009;361:1904-6.
22. Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, Golsmith D, Kanbay M. Renal anemia of inflammation: the name is self-explanatory. *Blood Purif*. 2011;32:220-5.
23. Arrizabalaga B. Anemia inflamatoria. En: *Curso de Metabolismo del hierro. Diagnóstico de las enfermedades del metabolismo del hierro y su tratamiento*. FEHH. Universidad Complutense de Madrid. 2011 Junio 16-17. Barcelona: Acción Médica; 2011. p. 65-8.
24. Mitlyng BL, Singh JA, Furne JK, Ruddy J, Levitt MD. Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases. *Am J Hematol*. 2006;81:432-8.
25. Turnham DI, McCabe L, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:546-55.
26. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011;86:923-7.
27. Désidéri-Vaillant C, Galinat H, Sapin-Lory J, Valero E, Perrenec V, Lefevre F. Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine. *Transf Clin Biol*. 2011;18:36-9.
28. Kroot JJC, Kemna EHM, Bansal SS, Busbridge M, Camprostrini N, Girelli D, et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica*. 2009;94:1748-52.
29. Coyne DW. Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int*. 2011;80:240-4.
30. National Kidney Foundation KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia of chronic disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;47 5 Suppl 3:S11-S45.
31. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pintér T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol*. 2008;26:1611-8.
32. Gasché C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126:782-7.
33. Galaris D, Skiada V, Barbouti A. Redox signaling and cancer: the role of «labile» iron. *Cancer Lett*. 2008;266:21-9.
34. Steegman JL. Papel del hierro en la proliferación tumoral. En: *Curso de Metabolismo del hierro. Diagnóstico de las enfermedades del metabolismo del hierro y su tratamiento*. FEHH. Universidad Complutense de Madrid. 2011 Junio 16-17. Barcelona: Acción Médica; 2011. p. 95-9.
35. Gangaidzo IT, Moyo VM, Mvundura E, Aggrey G, Murphree NL, Khumalo H, et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J Infect Dis*. 2001;184:936-9.
36. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367:133-43.
37. Zimmermann MB, Chassard C, Rohner F, N'goran EK, Nindjin C, Dostal A, et al. The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1406-15.
38. Okebe JU, Yahav D, Shbita R, Paul M. Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD006589.
39. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica*. 2010;95:505-8.
40. Simón-López R. Contraindicaciones del tratamiento con hierro intravenoso en pacientes bajo tratamiento con eritropoyetina (rHuEpo). En: *Curso de Metabolismo del hierro. Diagnóstico de las enfermedades del metabolismo del hierro y su tratamiento*. FEHH. Universidad Complutense de Madrid. 2011 Junio 16-17. Barcelona: Acción Médica; 2011. p. 95-9.
41. Srai SK, Chung B, Marks J, Purvali K, Solanky N, Rapisarda C, et al. Erythropoietin regulates iron absorption in a rat model of chronic renal failure. *Kidney Int*. 2010;78:660-7.
42. Li XY, Chang JP, Su ZW, Li JH, Peng BS, Zhu SL, Cai AJ, Zhang J, Jiang Y. How does short-term low-dose simvastatin influence serum prohepcidin levels in patients with end-stage renal disease? A pilot study. *Ther Apher Dial*. 2010;14:308-14.
43. Koc M, Dogan C, Arinsoy T, Tonbul Z, Ayli D, Cirit M, et al. Statin use is associated with lower inflammation and erythropoietin responsiveness index in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2011;15:366-73.
44. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman's disease (MCD). *Blood*. 2010;116:3627-34.
45. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998-1006.
46. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010;115:3616-24.
47. Theurl I, Schroll A, Sonnweber T, Nairz M, Theurl M, Willenbacher W, et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood*. 2011;118:4977-84.