

Aumento de la hemoglobina en pacientes con anemia inflamatoria crónica tratados con talidomida a dosis bajas

Increased hemoglobin in patients with chronic inflammatory anemia treated with low-dose thalidomide.

Carlos S Ron-Guerrero,¹ Ana Lucía Ron-Magaña,² Juan Fernando López-Flores³

Resumen

ANTECEDENTES: La anemia inflamatoria crónica ocupa el primer lugar de los casos de anemia en pacientes hospitalizados. Por lo general, se asocia con una enfermedad inflamatoria crónica.

OBJETIVO: Medir la eficacia de la talidomida para incrementar las concentraciones de hemoglobina en pacientes con anemia inflamatoria crónica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio clínico en el que se incluyeron mujeres adultas con diagnóstico de anemia inflamatoria crónica de la consulta de Hematología del Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez, Tepic, Nayarit, México, del 1 de febrero de 2015 al 31 de enero de 2017. Las pacientes se asignaron por conveniencia en tres grupos, para administrarles sulfato ferroso (SF), talidomida o sulfato ferroso y talidomida, respectivamente. Se les dio seguimiento durante 90 días después de haber recopilado sus medidas basales de laboratorio. Se compararon medias de hemoglobina y datos hematológicos utilizando las pruebas paramétricas de ANOVA y t de Student o en caso de no cumplir con el supuesto de normalidad se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney.

RESULTADOS: Se incluyeron 18 pacientes. La media de hemoglobina en las pacientes tratadas con talidomida aumentó de 10.5 ± 0.66 a 11.9 ± 1.05 g/dL, con sulfato ferroso aumentó de 10.1 ± 1.25 a 11.5 ± 0.87 g/dL y con talidomida/sulfato ferroso aumentó de 9.5 ± 0.96 a 11.8 ± 1.28 g/dL, con significación de $p < 0.001$ en cada brazo.

CONCLUSIÓN: La talidomida es efectiva en la anemia inflamatoria crónica y muestra sinergismo cuando se agrega sulfato ferroso.

PALABRAS CLAVE: Anemia; enfermedad crónica; enfermedad inflamatoria crónica; talidomida; sulfato ferroso.

Abstract

BACKGROUND: Anemia of chronic disease is the first cause of anemia in hospitalized patients. It is usually associated with a chronic inflammatory disease.

OBJECTIVE: To test the effectiveness of thalidomide in increasing hemoglobin levels in patients with anemia of chronic disease.

MATERIAL AND METHOD: A clinical study was done with adult women with anemia of chronic disease from the Hematology clinic of the General Hospital Dr. Aquiles Calles Ramírez, Nayarit, Mexico, from February 1st 2015 to January 31 2017. They were assigned by convenience in three groups, to administer ferrous sulfate (FS), thalidomide or ferrous sulfate and thalidomide, respectively. They were followed for 90 days after having collecting their baseline laboratory measurements. Hemoglobin means and hematological data were compared using the parametric tests of ANOVA and Student t test, or in case of not fulfilling the assumption of normality, the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used.

RESULTS: The average hemoglobin level in patients treated with thalidomide increased from 10.5 ± 0.66 to 11.9 ± 1.05 g/dL, with ferrous sulfate increased from 10.1 ± 1.25

¹ Hematólogo, Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez, ISSSTE, Tepic, Nayarit.

² Hematóloga, Servicio de Hematología y Trasplantes, Hospital Civil Antiguo de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco.

³ Coordinación de Investigación, Hospital Civil Dr. Antonio González Guevara, Tepic, Nayarit.

Recibido: 15 de abril 2018

Aceptado: 3 de mayo 2018

Correspondencia

Carlos Ron Guerrero
carlosronguerrero@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ron-Guerrero CS, Ron-Magaña AL, López-Flores JF. Aumento de la hemoglobina en pacientes con anemia inflamatoria crónica tratados con talidomida a dosis bajas. Hematol Méx. 2018 julio-septiembre;19(3):123-132.

to 11.5 ± 0.87 g/dL and with thalidomide/ferrous sulfate increased from 9.5 ± 0.96 to 11.8 ± 1.28 g/dL. The significance was $p < 0.001$ in each of the arms.

CONCLUSION: Thalidomide is effective in anemia of chronic disease and shows synergism when ferrous sulfate is added.

KEYWORDS: Anemia; Chronic disease; Chronic inflammatory disease; Thalidomide; Ferrous sulfate.

ANTECEDENTES

La anemia de enfermedad inflamatoria crónica, o anemia inflamatoria, es un padecimiento muy frecuente. Es una alteración que ocupa el primer lugar de los casos de anemia en pacientes hospitalizados (57.4%); de los que 35% padecen anemia leve con hemoglobina (Hb) mayor de 10.0 g/dL, en 7% la Hb es menor de 8 g/dL y en el resto de los casos la anemia es de intensidad moderada.¹ Su prevalencia es muy variable, pero se estima que es la principal causa de anemia en pacientes hospitalizados y en pacientes mayores de 65 años de edad.²

Se vincula con procesos inflamatorios, como sucede en las enfermedades reumatológicas e infecciosas, en enfermedades neoplásicas y, además, se ha observado en traumatismo severo, diabetes mellitus, anemia del anciano y pacientes con activación inmunitaria aguda o crónica.³

La anemia relacionada con un evento agudo, como cirugía, traumatismo mayor, infarto de miocardio o sepsis, llamada anemia de enfermedad crítica muestra muchas de las características de la anemia inflamatoria crónica (hierro sérico bajo, ferritina alta, bloqueo de la respuesta a la eritropoyetina), presumiblemente debido a cambios inflamatorios⁴ y parece ser una variante de la anemia inflamatoria crónica.^{5,6}

La regulación de hierro está estrechamente relacionada con la función de la hepcidina. La hepcidina

reduce la cantidad de hierro circulante al limitar su absorción en el duodeno y su salida hacia la circulación a través de las células intestinales, de los macrófagos y de los hepatocitos; mediante la internalización y degradación de la ferroportina.

La hemojuvelina es una proteína esencial para regular el gen de la producción de la hepcidina, la expresión de ésta es controlada por varios estímulos, como inflamación, hierro, eritropoyesis e hipoxia.

En respuesta al incremento del almacenamiento de hierro, el hígado produce hepcidina, limita la absorción del hierro intestinal y previene el efecto tóxico del exceso de este metal. En los procesos inflamatorios ocurre incremento de la interleucina 6 (IL-6). La IL-6 y su receptor activan la vía de señalización JAK/STAT y los sitios de fijación STAT3 presentes en el gen promotor de generación de hepcidina.

La hepcidina se encuentra disminuida en la anemia por deficiencia de hierro, en la anemia hereditaria por eritropoyesis ineficaz y en ratones sujetos a hemólisis y hemorragias.

En los procesos inflamatorios los monocitos activados liberan IL-1, IL-6, y TNF-alfa, éstas activan una cascada de interferones (INF-beta y gamma) por los linfocitos T.⁷

El incremento de IL-1 beta y TNF-alfa disminuyen la respuesta de la médula ósea (MO) a la

eritropoyetina (EPO), inducen apoptosis de los precursores eritroides y desregulan los receptores de eritropoyetina sobre las células progenitoras. Además, disminuyen la expresión de la eritropoyetina en las células renales.^{3,8,9}

El tratamiento más efectivo de la anemia inflamatoria crónica se basa en la corrección del proceso inflamatorio subyacente. Sin embargo, se ha sugerido que en la anemia inflamatoria crónica existe una respuesta biológicamente adaptativa porque las concentraciones bajas de hierro sérico sirven para inhibir el crecimiento de los microorganismos.¹⁰

La eritropoyetina recombinante humana se ha indicado en enfermos con cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en artritis reumatoide, cuando los pacientes tienen concentraciones de eritropoyetina en sangre menores a 500 mU/mL.¹¹⁻¹⁴ La eritropoyetina puede administrarse una vez por semana, mientras que la darbepoyetina es igual de efectiva cuando se administra una vez cada dos a tres semanas. Debe agregarse hierro para mantener una saturación de transferrina igual o mayor a 20% y ferritina sérica igual o mayor a 100 ng/mL.

Las transfusiones sanguíneas deben realizarse cuando la hemoglobina es menor de 8 g/dL, sobre todo en pacientes que padecen enfermedad coronaria. Los complementos con hierro no son de utilidad si las concentraciones de ferritina son normales.³

Se están desarrollando nuevos agentes, como los antagonistas de la hepcidina (anticuerpos monoclonales), pequeñas moléculas que se unen a la hepcidina y evita que ésta se una a la ferroportina.¹⁵

En este desarrollo, incluyen proteínas que funcionan como anticalinas y aptámeros (Spiegelmer) en imagen de espejo, son fragmentos sintéticos

de oligonucleótidos en banda, que se unen con alta afinidad y especificidad a un amplio rango de blancos, péptidos, proteínas, etc. De los más estudiados es el fragmento anti-hepcidina, un oligonucleótido sintético NOX-H94 y se encuentra en ensayo clínico fase II para el tratamiento de la anemia crónica inflamatoria.^{16,17} Otros antagonistas en diferentes fases de ensayos clínicos se muestran en el **Cuadro 1**.

En este ensayo clínico prescribimos talidomida con base en el efecto que tiene este fármaco principalmente en la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Talidomida

La talidomida fue eliminada del mercado pocos años después de haberse creado en 1950, por sus efectos teratogénicos. Sin embargo, la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos la aprobó en 1998 para el tratamiento del eritema nodular leproso. Tiene efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores, que incluyen la inhibición del señalamiento del TNF-alfa, lo que originó la expansión de las indicaciones de la talidomida en otras enfermedades, más notablemente en mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico y actualmente está en valoración para el tratamiento de otras neoplasias.²² Se han propuesto cuatro mecanismos de acción diferentes, posiblemente complementa-

Cuadro 1. Antagonistas de la hepcidina en desarrollo para el tratamiento de la anemia inflamatoria de enfermedad crónica¹⁸⁻²¹

Anticuerpos monoclonales: mAb2.7, Ab 12B9m

siRNA: ALN-HPN

Anticalinas: PRS-080

Spiegelmer: NOX-H94

Inhibidores BMP-HJV-SMAD: LDN-193189¹⁷

Antagonistas de IL-6: tocilizumab, siltuximab

Inhibidores JAK-STAT: AG490, PpYLK¹⁹⁻²¹

Ferroportina agonistas/estabilizadores: anti-ferroportina anticuerpo monoclonal

rios: 1) efectos antitumorales antiproliferativos/proapoptóticos directos,²³ mediados tal vez por uno o más metabolitos de la talidomida, que incluyen inhibición de la actividad traduccional de NF- κ B y sus genes blanco antiapoptóticos incluyendo los inhibidores de la caspasa FLIP, cIAP-2 (inhibidor celular de apoptosis), o el antiapoptótico Bcl-2 miembro de la familia A1/Bfl-1;²⁴ 2) envío dirigido indirecto a células tumorales por eliminación de la protección conferida a las mismas por sus interacciones mediadas por moléculas de adherencia celular, o citocina (por ejemplo, IL-6) con células del estroma de la médula ósea;²³ 3) inhibición de la producción, liberación y señalamiento de citocinas que conduce a efectos antiangiogénicos²⁵ y 4) efectos inmunomoduladores, que incluyen el incremento de la citotoxicidad mediada por células asesinas naturales (NK) contra células tumorales,²⁶ lo que contribuye a la respuesta inmunitaria antitumoral potenciada.

Efectos adversos

Por lo general, la talidomida se tolera bien a dosis menores de 200 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son sedación y estreñimiento. En tanto que el más importante es la neuropatía sensorial periférica que surge durante el tratamiento y ocurre en 10 a 30% en individuos con mieloma.²⁷ Se publicó una incidencia muy baja de fenómenos tromboembólicos en pacientes tratados con talidomida.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio en el que se incluyeron pacientes del género femenino, con el diagnóstico de anemia de enfermedad crónica secundaria a una enfermedad reumatológica, mayores de 18 años y con algún método definitivo anticonceptivo. Las pacientes fueron captadas en el servicio de Hematología del Hospital General Dr. Aquiles

Calles Ramírez, Nayarit, México, derivadas del servicio de Reumatología de este mismo centro. Una vez que se dio información de manera verbal a cada una de las pacientes acerca del estudio, sus riesgos y beneficios, se procedió a la firma de la carta de consentimiento, para incluirlas en el estudio. A todas las pacientes se les midió la hemoglobina, hematócrito, el volumen globular medio, el factor reumatoide, la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y los reticulocitos. Se hizo asignación por conveniencia en tres grupos: uno para ser tratadas con talidomida, otro con sulfato ferroso y el otro con talidomida y sulfato ferroso.

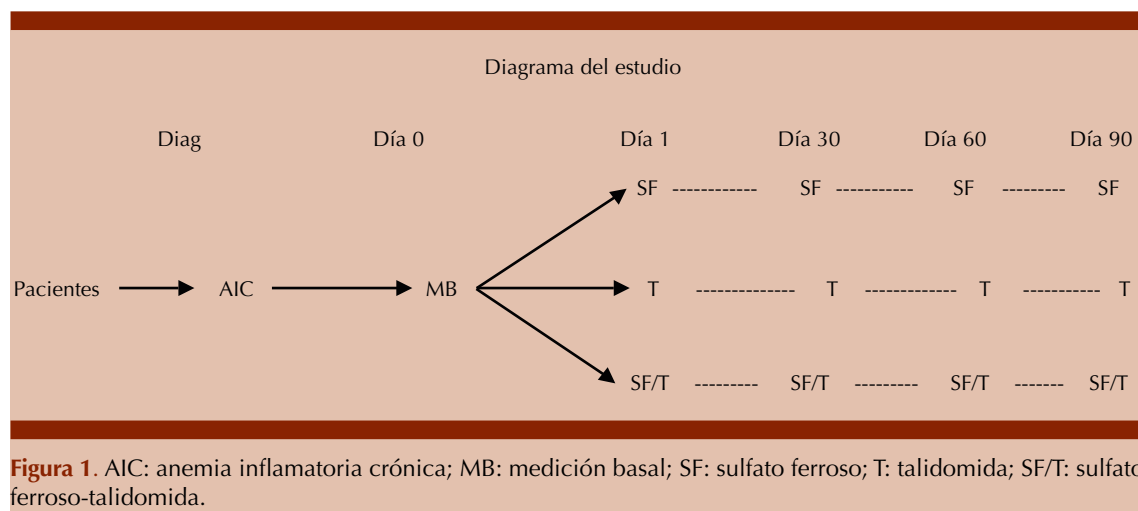
Talidomida. Se administró una dosis baja (50 mg) vía oral dos veces por día, acompañada de una tableta de ácido acetilsalicílico (100 mg); este último para evitar algún fenómeno trombótico asociado con la talidomida.

Sulfato ferroso. La dosis prescrita de hierro elemental fue de 120.54 mg/día VO, en dos tomas, cada toma administrada media hora antes del desayuno y media hora antes de la comida, con el jugo de una naranja.

Talidomida y sulfato ferroso. La dosis en combinación prescrita fue similar a las mencionadas de cada uno de los medicamentos.

Metodología

Una vez integrado el diagnóstico de anemia inflamatoria, descartando la deficiencia de hierro y anemia por otras deficiencias, anemia por hemólisis, por mielodisplasia y otras malignidades, se procedió a realizar las mediciones. Se hizo una medición basal (MB) el día 0, luego la asignación a cada grupo de tratamiento en el día 1, con mediciones programadas los días 30, 60 y 90. La **Figura 1** muestra el diagrama de flujo para la ejecución del estudio.



Análisis estadístico

Los datos fueron capturados y procesados en el paquete estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics Base 19.0). Para estadísticas descriptivas se utilizaron media y desviación estándar, para las variables cuantitativas, proporciones o porcentajes y para variables cualitativas, valores. La comparación de las medias de las diferentes variables hematológicas de los tres grupos de tratamiento se realizó utilizando ANOVA previa prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Cuando algún grupo no cumplió con el criterio de normalidad se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La comparación de medias de las variables hematológicas de los datos basales con los del final del estudio se realizó utilizando la prueba t de Student previa prueba de normalidad de Shapiro-Wilk; cuando no cumplía con ese supuesto se realizó la prueba U de Mann-Whitney. Para todos los análisis estadísticos se consideró un resultado significativo cuando el valor de p fue menor de 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 18 pacientes, todas del sexo femenino. De éstas, 6 (33.3%) tuvieron osteoartritis (OAR), 11 (61.1%) artritis reumatoide (AR) y

una (5.6%) síndrome antifosfolípido (SAF). La edad media y su desviación estándar fue de 62.7 ± 18.2 años. Se conformaron tres grupos para la intervención de igual tamaño, esto es, 6 mujeres en cada uno. A un grupo se le administró talidomida (T), a otro sulfato ferroso (Fe) y al tercero talidomida más sulfato ferroso (T-Fe).

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las diferentes variables hematológicas en ninguno de los periodos estudiados (basal, 30, 60 y 90 días; $p > 0.5$). **Cuadro 2**

Se compararon las medias de las variables hematológicas de los datos basales con el periodo final del estudio (90 días), se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) en hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct) y volumen corpuscular medio (VCM). **Cuadro 3**

Sin embargo, el **Cuadro 4** no muestra diferencias estadísticas en la comparación de los valores basales con los valores a los 90 días del estudio con la talidomida, específicamente en la hemoglobina y el hematócrito. Pero en el grupo de estudio con sulfato ferroso combinado con talidomida resultó mayor significación estadística que con el sulfato ferroso solo.

Cuadro 2. Media y desviación estándar de las variables hematológicas según el grupo de intervención y el periodo

Variable	Grupo	Basal	30 días	60 días	90 días
Hb	T	10.5 ± 0.66	11.3 ± 0.88	10.8 ± 0.84	11.9 ± 1.05
	Fe	10.1 ± 1.25	10.7 ± 1.54	11.0 ± 1.46	11.5 ± 0.87
	T-Fe	9.5 ± 0.96	10.6 ± 1.43	11.0 ± 1.32	11.8 ± 1.28
Hto	T	33.1 ± 2.40	35.7 ± 3.91	34.5 ± 1.81	37.4 ± 2.93
	Fe	32.8 ± 2.58	34.2 ± 2.90	34.0 ± 4.64	36.6 ± 2.59
	T-Fe	30.1 ± 2.32	33.2 ± 4.12	33.6 ± 4.09	36.3 ± 2.99
VCM	T	86.9 ± 8.83	90.5 ± 5.88	86.7 ± 6.73	90.7 ± 5.21
	Fe	83.5 ± 6.94	85.7 ± 7.58	88.3 ± 5.05	88.7 ± 4.45
	T-Fe	82.8 ± 5.22	86.1 ± 5.73	85.9 ± 4.34	88.1 ± 6.85
CMHC	T	31.9 ± 1.29	31.5 ± 1.84	29.5 ± 3.16	32.2 ± 0.81
	Fe	30.1 ± 2.07	31.4 ± 2.86	30.9 ± 2.41	30.8 ± 1.98
	T-Fe	30.4 ± 3.20	31.4 ± 1.03	31.5 ± 3.17	31.1 ± 3.07
Retic	T	1.07 ± 0.55	1.03 ± 0.39	1.18 ± 0.19	1.21 ± 0.47
	Fe	1.27 ± 0.82	1.64 ± 1.37	0.95 ± 0.63	1.51 ± 1.62
	T-Fe	1.04 ± 1.21	0.92 ± 0.52	0.93 ± 0.60	0.72 ± 0.48
VSG	T	24.8 ± 13.83	32.7 ± 14.14	28.2 ± 10.82	24.8 ± 12.36
	Fe	27.8 ± 8.16	30.2 ± 11.92	28.5 ± 10.97	33.0 ± 8.07
	T-Fe	28.6 ± 7.96	34.7 ± 16.51	29.3 ± 8.71	26.33 ± 18.59
PCR	T	10.7 ± 18.53	19.5 ± 37.72	2.2 ± 3.88	18.3 ± 38.20
	Fe	3.7 ± 5.43	1.95 ± 2.51	3.5 ± 3.84	2.1 ± 3.03
	T-Fe	2.8 ± 2.23	4.4 ± 3.95	3.88 ± 4.26	2.4 ± 2.04

Hb: hemoglobina; Hct: hematócrito; VCM: volumen corpuscular medio; CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

Cuadro 3. Comparación de medias de las variables hematológicas de los datos basales con el final del periodo de estudio

Variable	Basal	90 días	Valor de p
Hb	10.0 ± 1.03	11.7 ± 1.03	< 0.001
Htc	32.0 ± 2.66	36.8 ± 2.71	< 0.001
VCM	84.4 ± 6.96	89.2 ± 5.38	0.009
CMHC	30.8 ± 2.32	31.4 ± 2.12	0.119
Reticulocitos	1.13 ± 0.83	1.17 ± 1.02	0.872
VSG	27.0 ± 9.96	28.1 ± 13.80	0.718
PCR	5.9 ± 11.45	7.9 ± 22.87	0.496

Hb: hemoglobina; Hct: hematócrito; VCM: volumen corpuscular medio; CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

DISCUSIÓN

La anemia inflamatoria crónica es una enfermedad muy frecuente; sin embargo, el grado de anemia es casi siempre moderado, la hemoglobina varía entre 9 y 11 g/dL. Sólo un pequeño grupo de pacientes puede tener hemoglobina por debajo de este rango, lo que pone en riesgo la vida de pacientes con edad avanzada y en pacientes con enfermedades de las coronarias. En estos pacientes la transfusión sanguínea está indicada, con el entendido de los riesgos que conlleva, como sobrecarga de hierro y sensibilización a los antígenos de HLA, sobre todo en pacientes programados para un trasplante renal.²⁸

Cuadro 4. Comparación de medias de las variables hematológicas de los datos basales con el final del periodo de estudio según el tipo de tratamiento

Variable	Grupo	Basal	90 días	Valor de p
Hb (g/dL)	T	10.5 ± 0.66	11.9 ± 1.05	0.083
	Fe	10.1 ± 1.25	11.5 ± 0.87	0.035
	T-Fe	9.5 ± 0.96	11.8 ± 1.28	0.017
Hto (%)	T	33.1 ± 2.40	37.4 ± 2.93	0.060
	Fe	32.8 ± 2.58	36.6 ± 2.59	0.019
	T-Fe	30.1 ± 2.32	36.3 ± 2.99	0.010
VCM (fL)	T	86.9 ± 8.83	90.7 ± 5.21	0.347
	Fe	83.5 ± 6.94	88.7 ± 4.45	0.079
	T-Fe	82.8 ± 5.22	88.1 ± 6.85	0.102
CMHC (g/dL)	T	31.9 ± 1.29	32.2 ± 0.81	0.613
	Fe	30.1 ± 2.07	30.8 ± 1.98	0.107
	T-Fe	30.4 ± 3.20	31.1 ± 3.07	0.462
Reticulocitos (%)	T	1.07 ± 0.55	1.21 ± 0.47	0.534
	Fe	1.27 ± 0.82	1.51 ± 1.62	0.687
	T-Fe	1.04 ± 1.21	0.72 ± 0.48	0.536
VSG (mm)	T	24.8 ± 13.83	24.8 ± 12.36	1.000
	Fe	27.8 ± 8.16	33.0 ± 8.07	0.079
	T-Fe	28.6 ± 7.96	26.33 ± 18.59	0.773
PCR (mg/L)	T	10.7 ± 18.53	18.3 ± 38.20	0.389
	Fe	3.7 ± 5.43	2.1 ± 3.03	0.213
	T-Fe	2.8 ± 2.23	2.4 ± 2.04	0.370

Hb: hemoglobina; Hct: hematócrito; VCM: volumen corpuscular medio; CMHC: concentración media de hemoglobina corpuscular; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva.

Sin duda, la transfusión sanguínea es la forma más rápida y efectiva para elevar la hemoglobina y se utiliza en situaciones especiales, porque no tiene ventajas en la mayoría de los pacientes con anemia inflamatoria crónica con concentraciones de hemoglobina relativamente bajas.

Los tratamientos de los diferentes compuestos con hierro oral no se recomiendan en los pacientes con anemia inflamatoria crónica, debido a la escasa absorción duodenal.²⁹ Sólo una pequeña porción del hierro absorbido alcanzará los sitios de eritropoyesis, este efecto es derivado de las citocinas implicadas en la regulación del hierro.

Además, el tratamiento con hierro es controvertido en pacientes con anemia inflamatoria crónica.³⁰

Sin embargo, la terapia con hierro puede conferir algún beneficio al inhibir la formación de INF-alfa, además, reduce la actividad de la enfermedad articular reumatoide y de la enfermedad renal en estadio final.^{31,32}

La eritropoyetina tiene respuestas variadas en las diferentes anemias inflamatorias crónicas, 25% responden en pacientes con síndromes mielodisplásicos, 80% en mieloma múltiple y más de 95% en la artritis reumatoide. Se ha establecido

que la escasa respuesta al tratamiento con eritropoyetina se relaciona con las concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias y escasa disponibilidad del hierro.^{14,33}

Los agentes eritropoyéticos tienen efecto antiinflamatorio (al inhibir algunas citocinas, como IL-12, interferón-alfa, IL-10 y TNF-alfa, así como incremento de la expresión de CD28 sobre las células T), beneficiando a los pacientes con artritis reumatoide. Cuando se combina con hierro no solamente se incrementa la hemoglobina, sino que también disminuye la actividad de la enfermedad.³⁴

Debe identificarse todo paciente con sospecha de anemia inflamatoria crónica y con deficiencia de hierro (saturación de transferrina menor de 16%, y ferritina sérica menor de 100 mg/dL). Los pacientes con ferritina mayor de 100 mg/dL indudablemente son pacientes con anemia inflamatoria crónica pura, mientras que los que tienen ferritina entre 30 y 100 ng/dL son pacientes con anemia inflamatoria crónica y deficiencia de hierro. Además, una determinación del receptor soluble de transferrina sobre el logaritmo de transferrina (sTRf/log de transferrina) mayor de 2 identifica a pacientes con anemia inflamatoria crónica y deficiencia de hierro, pero si tienen esta relación menor de 1 son pacientes con anemia inflamatoria crónica pura. De la misma manera, cuando los pacientes tienen ferritina menor de 30 ng/mL, son pacientes con deficiencia de hierro pura.

El descubrimiento de la hepcidina como el principal regulador de la absorción y utilización del hierro en los sitios de eritropoyesis ha dado origen a la identificación de varias sustancias que pueden inhibir o antagonizar a la hepcidina. Este bloqueo trae como consecuencia el aprovechamiento del hierro y revierte la anemia en los pacientes con anemia inflamatoria crónica (**Cuadro 1**).

Con esa misma finalidad se realizó este ensayo clínico con un viejo conocido de la terapéutica médica, la talidomida, de la que se sabe que inhibe varias de las citocinas que inducen el aumento de la hepcidina.

En este estudio se encontró mayor elevación de la hemoglobina y el hematócrito en el grupo de pacientes tratados con talidomida que en los pacientes tratados sólo con hierro oral. Se encontró aumento de la hemoglobina y del hematócrito en los tres grupos estudiados, sin significación estadística entre ellos. Sin embargo, el grupo tratado con la combinación de talidomida y hierro oral mostró mayor significación estadística ($p < 0.017$ para la hemoglobina, $p < 0.010$ para el hematócrito) que en los grupos tratados con hierro y talidomida solos (**Cuadro 4**).

En la curva de la talidomida, se muestra aumento de 10.5 a 11.9 g/dL, es decir, un aumento neto de 1.4 g/dL. En la curva de hierro el aumento fue similar a 1.4 g/dL (de 10.1 a 11.5), mientras que en la curva de la talidomida/hierro, el aumento fue de 2.3 g/dL (de 9.5 a 11.8). **Figura 2**

El propósito de administrar talidomida es disminuir la síntesis de hepcidina y permitir con ello mejor absorción del hierro en el duodeno,

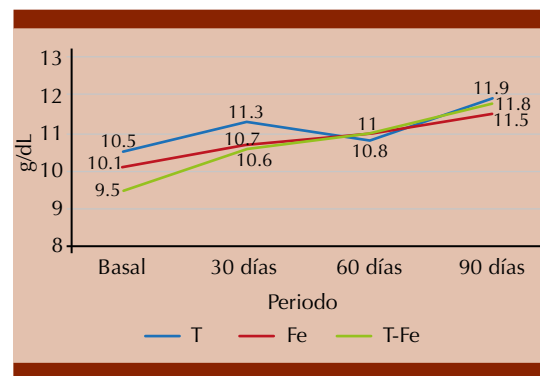


Figura 2. Medias de hemoglobina (g/dL) según el tratamiento en los diferentes periodos de estudio. T: talidomida; Fe: hierro; T-Fe: talidomida y hierro.

así como la liberación del hierro a los sitios de eritropoyesis desde los hepatocitos y de los macrófagos.

En la actualidad se están preparando medicamentos que tienen el mismo propósito, inhibiendo o antagonizando a la hepcidina, de estos ensayos clínicos, aunque ya avanzados, aún no se tienen los resultados finales.

Este ensayo clínico demuestra que la talidomida tiene beneficio clínico en la disminución de la anemia en pacientes con anemia inflamatoria crónica, posiblemente disminuyendo la liberación de las citocinas inflamatorias y las concentraciones de hepcidina. Además, cuando se prescribe con hierro tiene sinergismo, algo parecido a la administración de eritropoyetina con hierro que con la eritropoyetina sin hierro.

Se considera que la dosis de 100 mg/día de talidomida que se administró fue baja, es posible que al prescribir la dosis usual de 200 mg/día se obtenga mayor aumento de la hemoglobina. Una curva muy similar se registró con el hematócrito (**Figura 3**).

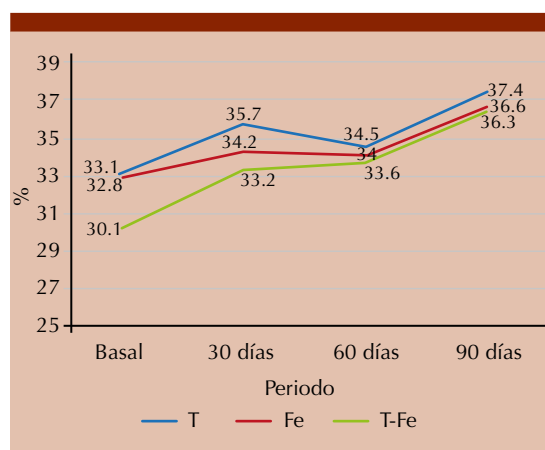


Figura 3. Medias de hematócrito (%) según el tratamiento en los diferentes periodos de estudio. T: talidomida; Fe: hierro; T-Fe: talidomida y hierro.

Moretti y colaboradores³⁵ mostraron que la administración de hierro oral en pacientes con anemia por deficiencia de hierro aumenta la hepcidina y, por tanto, disminuye la absorción del hierro con la dosis subsecuente. Por ello, un esquema de tratamiento con la toma del hierro oral sería en días alternos.³⁶ Este estudio apoya el resultado que se obtuvo en nuestra investigación, en la que la combinación del hierro oral con talidomida fue más efectiva que la administración de estas sustancias por separado.

REFERENCIAS

1. Wong P, Intragumtornchai T. Hospital-acquired anemia. *J Med Assoc Thai* 2006;89:63-67.
2. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989;87(6):638.
3. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352 (10):1011.
4. van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJ. Acute event-related anaemia. *Br J Haematol* 2001;115:739.
5. Rodríguez RM, Corwin HL, Gettinger A, et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16:36.
6. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2827.
7. Raj DS. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Sem Arthritis Rheum* 2009;38(5):382.
8. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995;162:134-8.
9. Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood* 1997;90:2244.
10. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease. A harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ* 2008;179:333.
11. Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994;84:997.
12. Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990;89:161-7.
13. Henry DH, Beall GN, Benson CA, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with

- immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:739-748.
14. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994;84:1056-63.
15. Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010;115:3616-24.
16. Riecke K, ZS, Boyce M, Zollner S, et al. Single and repeated dose first-in-human study with the anti-hepcidin Spiegelmer Nox-H94. *Blood* 2002;120:2342.
17. van Eijk L, SD, Aaron J, Swinkels DW, et al. Randomized double blind placebo controlled PK/PD study on the effects of a single intravenous dose of the anti-hepcidins Spiegelmer Nox-H94 on serum iron during experimental human endotoxemia. *Blood* 2002;120:3452.
18. Poli M, Girelli D, Campostrini N, et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2011;117:997-1004.
19. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production. *Rheumatol Int* 2010;30:917-23.
20. van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2010;28:3701-8.
21. Fatih N, Camberlein E, Island ML, et al. Natural and synthetic STAT3 inhibitors reduce hepcidin expression in differentiated mouse hepatocytes expressing the active phosphorylated STAT3 form. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:477-86.
22. Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, Michaelson MD, Mitsiades CS, Goss PE, Ramachandra S, Ryan DP, Richardson PG, Supko JG, Wilson WH. *Fármacos antineoplásicos. Talidomida*. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. McGraw-Hill, 2008;1369-1371.
23. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96:2943-2950.
24. Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulakys V, et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications. *Blood* 2002a;99:4525-4530.
25. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E and Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4082-4085.
26. Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood* 2001;98:210-216.
27. Ritcherson P, Schlossman R, Jagannath S, et al. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high dose chemotherapy and stem cell transplantation: result of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity and biological activity. *Mayo Clin Proc* 2004;79:875-882.
28. Weiss G. Iron and immunity: a double edged sword. *Eur J Clin Invest* 2002;32: Suppl 1:70-8.
29. Laflash AH, Ramesh B, Simpson RJ, et al. Effects of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood* 2004;103:3940-4.
30. Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Infect Dis* 1999;5:346-52.
31. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottshalk R, Stucki G, Moller B. Effects of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2430-6.
32. Weiss G, Meusburger E, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, Mayer G. Effects of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2003;64:572-8.
33. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823-33.
34. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottshalk R, Stucki G, Moller B. Effects of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:24-6.
35. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015;126:1981-9.
36. Stoffel UN, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017;4:e524-33.