

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos.

## ¿CUÁL ES LA ASOCIACIÓN ENTRE LA INFLAMACIÓN Y LA ANEMIA?

Gisela Pita Rodríguez.<sup>1</sup>

### RESUMEN

La anemia constituye uno de los principales desafíos nutricionales a escala global. Las estrategias de suplementación oral con sales de hierro de sectores vulnerables en las colectividades humanas han descansado en el presupuesto que la causa de esta deficiencia micronutricional radica en pobres ingresos de alimentos considerados como fuentes adecuadas de hierro en cantidad y calidad. Sin embargo, las causas de la anemia pueden ir más allá de la cuantía de los ingresos dietéticos del mineral de hierro. Hoy se plantea con fuerza que la presencia de estados inflamatorios crónicos en las subpoblaciones sujetas a suplementación oral puede afectar la efectividad de tales programas. La extensión en la que la inflamación está asociada con, o es responsable de, la anemia en los países en desarrollo, como sería el caso de Cuba, es actualmente desconocida. En esta revisión se presentan la homeostasis del hierro, el papel de la hepcidina como proteína clave de la regulación de las concentraciones séricas/tisulares del mineral, y las influencias moleculares de la que es objeto. Una mejor comprensión de la homeostasis del hierro, las influencias inflamatorias, y el papel de la hepcidina deben contribuir a una efectividad superior de los programas locales de suplementación oral con sales de hierro en sectores vulnerables. **Pita Rodríguez G.** *¿Cuál es la asociación entre la inflamación y la anemia? RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20(1):129-134. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.*

*Descriptor DeCS:* Hierro / Anemia / Hpcidina / Inflamación.

---

<sup>1</sup> Máster en Ciencias en Salud Ambiental. Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Investigador auxiliar. Profesor auxiliar.

Recibido: 30 de Mayo del 2010. Aceptado: 20 de Junio del 2010.

Gisela Pita Rodríguez. Laboratorio de Hematología. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta # 1158 e/t Llinás y Clavel. Ciudad Habana 10300. Cuba.

Correo electrónico: [hematologia@sinha.sld.cu](mailto:hematologia@sinha.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

La anemia es aún un problema de salud mundial que afecta tanto a los países desarrollados como en desarrollo, con mayor prevalencia en estos últimos.<sup>1</sup> Las causas de la anemia pueden ser multifactoriales, y a menudo coincidentes, pero la principal es la baja ingestión de alimentos con fuentes adecuadas de hierro en cantidad y calidad. Se asume que el 50% de las causas de anemia es por deficiencia de hierro.<sup>2</sup> Aunque éste resulta ser el factor más frecuente, no debe olvidarse que pueden coexistir otros factores que necesitan ser explorados y tratados de acuerdo con la situación epidemiológica presente en la población afectada.

En Cuba, se trabaja desde el año 1987 en el desarrollo de programas de intervención para la prevención de la anemia por deficiencia de hierro en la población.<sup>3</sup> A pesar de todo el esfuerzo desplegado, los impactos no han sido los esperados. La anemia presenta aún una elevada prevalencia en la población infantil cubana, donde se clasifica como un problema de salud.

En general, los programas de intervención han sido diseñados en la suposición de que la deficiencia de hierro es la única causa de anemia. Sin embargo, la infección es una causa de anemia mucho más importante que lo que previamente se suponía, y es consecuencia del sinergismo entre inflamación e insuficiente biodisponibilidad del hierro en la dieta para alcanzar los requerimientos. Está reportado en la práctica médica que la anemia por inflamación (AI) es causa común de anemia en la niñez, y tal vez ésta sea una de las razones del aparente fallo en la reducción de la prevalencia.<sup>4</sup>

Las Enfermedades Respiratorias Agudas (ERA) y Enfermedades Diarreicas Agudas (EDA), principalmente de causa bacteriana, producen inflamación. La mayor frecuencia

de estas enfermedades para la edad del niño puede comprometer la síntesis de hemoglobina (Hb), y como consecuencia, desarrollar una anemia que presente características tanto de la inflamación como del déficit de hierro, debido al compromiso del estado general del niño y los períodos de anorexia.

### *¿Cómo se vinculan la inflamación y la anemia?*

La hepcidina: un péptido de 25 aminoácidos, sintetizado principalmente en el hígado, constituye hasta este momento el centro de la regulación de la homeostasis del hierro del organismo.<sup>5-7</sup> Esta hormona interactúa con la ferroportina: el receptor celular de la membrana basolateral del enterocito, y bloquea así la exportación de hierro absorbido hacia el torrente sanguíneo, o la liberación del hierro de los macrófagos de los tejidos.

La producción de hepcidina es regulada por la Interleuquina 6 (IL-6) y los lipopolisacáridos, puede actuar de forma autocrina regulando la expresión de ferroportina en el Sistema Retículo Endotelial (SRE), y por lo tanto, la exportación de hierro de las células que los almacenan.<sup>8</sup> Existen aún debates sobre si la IL-6 es la única citoquina responsable de su regulación, o si otras citoquinas además están involucradas en la regulación y los mecanismos específicos para realizarla.<sup>9</sup> El efecto neto de la hepcidina, ya sea por vía de un mecanismo autocrino o a través de la circulación, es atrapar el hierro dentro de los almacenes celulares, y bloquear la absorción del hierro en el tracto gastrointestinal (TGI). Esto conduce a una reducción de hierro en el suero y del porcentaje de saturación de la transferrina.<sup>9-11</sup>

En el hígado la expresión de la hepcidina es regulada por dos vías: una dependiente de la disponibilidad de hierro (que incluye la

hemojuvelina), y otra por la presencia de la citoquina inflamatoria IL-6.<sup>11</sup> La regulación de la expresión de la hepcidina en respuesta a la inflamación e infecciones es un arma de doble filo. La aparición de la hepcidina es beneficiosa para el organismo durante el curso de una infección porque secuestra el hierro en los almacenes celulares y lo hace menos accesible a los microorganismos invasores; e impide, además, la absorción de hierro y su utilización por bacterias, parásitos, virus y hongos en su metabolismo. Por otra parte, la presencia de este péptido tiene efectos deletéreos cuando se produce inflamación por otras causas no infecciosas, donde también se desata este mecanismo que se mantiene activado de manera crónica contribuyendo a la AI.<sup>9</sup>

El hierro circulante se encuentra unido a la transferrina. Por lo tanto, la cantidad de hierro medida es la cantidad total unida a la transferrina. La saturación de la transferrina mide la extensión en la cual el hierro se une a las moléculas de transferrina. Por otro lado, la ferritina generalmente refleja el hierro almacenado, pero su utilidad como indicador de deficiencia de hierro debe incluir la consideración de que ésta es una proteína de fase aguda que se incrementa en respuesta a la inflamación. Por lo tanto, valores elevados de ferritina en suero no pueden ser interpretados aisladamente como un buen estado de hierro en el organismo. Así, deben evaluarse otros indicadores que permitan determinar si existe un proceso inflamatorio que conlleve al incremento de ferritina en suero, como es la Proteína C Reactiva (CRP, que la identifica por sus siglas en inglés) y la  $\alpha$ -1-Glicoproteína (AGP), ambas agrupadas dentro del término de proteínas de fase aguda (PFA). El rol de la ferritina en la inflamación no está claro, aunque puede reducir el estrés oxidativo por unión al hierro activo libre.<sup>7</sup>

La respuesta temporal a la inducción de inflamación es diferente para cada

biomarcador de inflamación y de acuerdo también al estado nutricional. Parece que la concentración de hierro sérico y retinol caen dentro de varias horas después de comenzada una infección, y ésta disminución es rápidamente seguida con una elevación de CRP. La AGP no alcanza su máxima concentración hasta 24 horas después de la estimulación con IL-6, y la ferritina hasta después de 48 horas. La concentración de CRP comienza a declinar 24 – 48 horas después de iniciada la inflamación mientras que la AGP persiste de 5 – 6 días. Por el contrario, la ferritina se mantiene elevada por 10 días.<sup>12</sup> Entonces, de acuerdo con este comportamiento de la CRP y la AGP: las PFA indicadoras de inflamación, una persona puede asignarse a cualquiera de 4 grupos, como sigue: Saludable: Valores normales (no elevados) de ambas PFA; Incubación de enfermedad: CRP elevada; Convalecencia temprana: CRP y AGP elevadas; y Convalecencia tardía: AGP elevada; respectivamente.<sup>13</sup>

La AI es la causa de valores bajos de Hb más común después de la anemia por deficiencia de hierro (ADH), y puede resultar en una morbilidad y mortalidad incrementadas producto de las enfermedades subyacentes.<sup>14</sup> La AI se caracteriza por deterioro de la movilización del hierro almacenado, deterioro de respuesta a la eritropoyetina y disminución de la vida media del eritrocito.<sup>7</sup> La AI puede manifestarse como formas ligera y moderada. En su presentación inicial, la AI puede aparecer como normocítica y normocrómica, pero también puede llegar a mostrar características propias de una ADH como la microcitosis, con conteo normal de reticulocitos.<sup>4</sup>

En la infancia y la niñez temprana, el sistema inmune utiliza los antígenos como la primera línea de acción, desarrollando respuesta inmune y adquiriendo memoria inmunológica. Los niños pequeños que se

mezclan con otros niños en el seno de la familia, o los centros donde reciben cuidados, están expuestos a muchos patógenos, y por lo tanto, son vulnerables a la infección. En estos niños son frecuentes las infecciones recurrentes.<sup>15</sup>

La deficiencia de hierro puede incrementar la susceptibilidad a la infección por comprometer la función inmune. Aunque la inmunidad mediada por anticuerpos no está grandemente afectada por el estado de hierro, la inmunidad celular se deteriora por la deficiencia del mineral. Este efecto opuesto a la deficiencia de hierro sugiere que en la enfermedad infecciosa existe una relación entre la resistencia a la infección relacionada con la hipoferremia y la inmuno-competencia con compromiso celular. Si este es el caso, los niveles óptimos de hierro para la resistencia a enfermedades infecciosas pueden representar un compromiso entre estos dos efectos, el cual depende de la ecología de la enfermedad local. Donde la morbilidad por enfermedades infecciosas y la transmisión es sustancial, la ingestión óptima de hierro para evitar la infección puede ser menor para alcanzar las necesidades de hierro.<sup>16</sup>

Para probar algunas de estas hipótesis, Theurl *et al* realizaron un estudio experimental en ratas aquejadas de 3 causas diferentes de anemia: AI asociada a procesos crónicos, ADH, y AI/ADH. La experiencia fue replicada en 67 pacientes con AI y ADH apareados con sujetos controles de la misma edad en un hospital de la ciudad austriaca de Salzburgo. Los sujetos con AI/ADH tuvieron niveles de hepcidina significativamente más bajos que las personas que sólo manifestaron AI, y fueron capaces de absorber el hierro dietético del TGI, y movilizar el hierro de los macrófagos. El estudio encontró, además, que la hepcidina circulante afectó la disponibilidad de hierro, pero ello respondió

más a las demandas eritropoyéticas de hierro que a la inflamación.<sup>17</sup>

La retención de hierro por los macrófagos dirigida por las citoquinas y la hepcidina conduce a una deficiencia de hierro funcional. Hasta ahora, poco se conoce sobre las diferencias en la homeostasis del hierro en las personas con AI y con AI/ADH. La diferenciación ente AI y AI/ADH es clínicamente importante para un adecuado tratamiento en relación a estrategias de suministro de hierro.<sup>17</sup> La suplementación con hierro a pacientes con AI sobre la base de inflamación o enfermedades malignas puede tener efectos deletéreos, resultando en la promoción del crecimiento de las células malignas y los microorganismos invasores, con efectos negativos en las funciones inmunes. En contraste, los pacientes con AI/ADH requieren hierro sobre la base de sus funciones metabólicas y la eritropoyesis. Sin embargo, los efectos a largo plazo de la suplementación con hierro en el curso de la enfermedad subyacente de la AI no han sido establecidos en los ensayos clínicos. Los resultados disponibles sugieren que los pacientes con AI/ADH responden al tratamiento con la suplementación de hierro oral, porque los niveles de hepcidina y la expresión duodenal de ferroportina son bajos, por lo tanto la absorción de hierro se incrementa. La determinación de la hepcidina puede ayudar a diferenciar entre estas anemias y seleccionar la terapia apropiada para cada paciente. Además, la determinación de hepcidina puede ayudar a evaluar el éxito de la terapéutica de suplementación con hierro, y estimar las necesidades de hierro para la eritropoyesis en pacientes con otras formas de anemia, como sería el caso de los pacientes dializados. Estudios realizados en estos enfermos han revelado aspectos bioquímicos y fisiológicos que permiten tener una explicación más clara entre las diferencias

de expresión de ambas anemias, y por lo tanto, la determinación de conductas futuras de los pacientes o estudios necesarios antes la implementación de programas poblacionales.

## CONCLUSIONES

La presencia de inflamación puede transformar profundamente la homeostasis del hierro, y con ello, modificar la respuesta del organismo a la suplementación con sales de este mineral. El menor impacto de los programas de intervención en la anemia a escala global podría explicarse por la presencia de inflamación en estratos demográficos sujetos de la intervención, como los niños, la mujer en edad fértil, y las personas mayores de 60 años. Sin embargo, la extensión en la que la inflamación está asociada con, o es responsable de, la anemia en los países en desarrollo, es actualmente desconocida. Urgen nuevas investigaciones en nuestro país para elucidar estas interrogantes.

## SUMMARY

*Anaemia is one of the main global nutritional challenges. Oral supplementation strategies with iron salts of vulnerable sectors in human populations rely upon the idea that poor intakes of foods considered quantitative- as well as qualitatively adequate sources of iron is the cause for this micronutrient deficiency. However, causes of anaemia can extend beyond the magnitude of iron mineral food intakes. It is strongly postulated today that presence of chronic inflammatory states among subpopulations subjected to oral supplementation can affect the effectiveness of such programs. To what extent inflammation is associated with, or is responsible of, anaemia in developing countries, such as Cuba, is currently unknown. Iron homeostasis, the role of hepcidine as key protein in the regulation of serum/tissue mineral concentrations, and molecular influences of which it is object, are*

*presented in this review. A better understanding of iron homeostasis, inflammatory influences, and the role of hepcidine, should contribute to a higher effectiveness of local supplementation programs with iron salts in vulnerable sectors. Pita Rodríguez G. What is the link between inflammation and anemia? RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20(1):129-134. RNP: 221. ISSN: 1561-2929*

*Subject headings: Iron / Anemia / Hepcidine / Inflammation.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WHO. Iron deficiency anemia. Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers: WHO/NHD/01.3. Geneva: 2001. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publication\\_s/en/ida\\_ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nutrition/publication_s/en/ida_ida_assessment_prevention_control.pdf). Fecha de última visita: 26 de Diciembre del 2009.
2. WHO/CDC. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia (Editores: Benoist BD, McLean E, Egli I, Cogswell M). WHO Press. Geneva: 2008.
3. Gay J, Padrón M, Amador M. Prevención y control de la anemia y la deficiencia de hierro en Cuba. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 1995;9:52-61. También disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol9\\_1\\_95/li09195.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol9_1_95/li09195.htm). Fecha de última visita: 31 de Mayo del 2010.
4. Thurnham D, Northrop-Clewes C. Infection in the etiology of anemia. En: Nutritional Anemia (Editores: Kraemer K, Zimmermann M). Sight and Life Press. Basel: 2007. pp 231-56.
5. Barrios Y, Acosta E, Espinoza M, Meléndez A, Méndez D. La homeostasis del hierro y una hormona: la hepcidina. Salus 2007;11:20-5.

6. Kemna E, Tjalsma H, Willem H, Swinkels D. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008;93:90-7.
7. Ausk KJ, Ioannou GN. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2356-61.
8. Collin J, Wessling-Resnick M, Knutson M. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr* 2008;138:2284-8.
9. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007;78:1-10.
10. Andrews N. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112:219-30.
11. Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:159-164. También disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/reprint/2008/1/159.pdf>. Fecha de última visita: 2 de Febrero del 2010.
12. Beard J, Murray-Kolb L, Rosales F, Solomon N, Lu Angelilli M. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey population: the role of biomarkers for the acute phase response. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1498-505.
13. Thurnham D. Handling data when inflammation is detected. *Sight and Life Magazine* 2008(2):49-52.
14. Agarwal N, Prchal JT. Anemia of chronic disease (anemia of inflammation). *Acta Haematol* 2009;122:103-8. También disponible en: <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?doi=10.1159/000243794>. Fecha de última visita: 13 de Marzo del 2010.
15. Slatter M, Gennery A. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clinical and Experimental Immunology* 2008;152:389-96.
16. Wander K, Shell-Duncan B, McDade TW. Evaluation of iron deficiency as a nutritional adaptation to infectious disease: an evolutionary medicine perspective. *Am J Hum Biol* 2009;21:172-9. También disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18949769](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18949769). Fecha de última visita: 13 de Marzo del 2010.
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. También disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19293425](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19293425). Fecha de última visita: 5 de Marzo del 2010.