

Revista Nefrología Argentina | ISSN 2591-278X

Año 2023 | Volúmen 21 | Nro. 5

Anemia en el paciente con diabetes y enfermedad renal crónica

Primera parte

Autores:

Alicia Elbert, María Florencia Aranguren, Bárbara Arinovich, Teresa Bensusan, Fabiana Dávila, et all.



Primera parte
**ANEMIA EN EL PACIENTE CON DIABETES
Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Autores:

Comité de Nefropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Experta: Alicia Elbert.

Participantes en orden alfabético: María Florencia Aranguren, Bárbara Arinovich, Teresa Bensusan, Fabiana Dávila, Guillermo De´ Marziani, Guillermo Dieuzeide, Natalia Lueje, Gabriela Medek, Luis Meléndrez Chas, Emilio Nader, Natalia Nardelli, Flavia Salati, Jimena Soutelo, Fabiana Vázquez, Mariela Volta.
Coordinadoras: Jimena Soutelo, Yanina Castaño.

Contacto con las autoras:

Yanina Castaño

E-mail: casyanina@hotmail.com

Alicia Elbert

alicia.elbert.nd@gmail.com

ANEMIA EN EL PACIENTE CON DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Primera parte

ANEMIA IN THE PATIENT WITH DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Comité de Nefropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Experta: Alicia Elbert¹.

Participantes en orden alfabético: María Florencia Aranguren², Bárbara Arinovich³, Teresa Bensusan⁴, Fabiana Dávila⁵, Guillermo De´Marziani⁶, Guillermo Dieuzeide⁷, Natalia Lueje⁸, Gabriela Medek⁹, Luis Meléndrez Chas¹⁰, Emilio Nader¹¹, Natalia Nardelli¹², Flavia Salati¹³, Jimena Soutelo¹⁴, Fabiana Vázquez¹⁵, Mariela Volta¹⁶.

Coordinadoras: Jimena Soutelo¹⁴, Yanina Castaño¹⁷

¹ Médica especialista en Nefrología y especializada en Diabetes. Directora de Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial. Provincia de Buenos Aires Argentina.

² Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición.

⁴ Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes. Centro Médico Cepem, Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁵ Médica del Servicio de Diabetes del Hospital Universitario Austral, Pilar. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁶ Médico especialista en Medicina Interna, especialista en Nefrología y Magister en Diabetes en el Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁷ Jefe del servicio de Endocrinología y Diabetes del Hospital Nuestra Señora del Carmen, Chacabuco. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁸ Médica clínica especialista en Nutrición. Médica de planta del Hospital Antonio Cetrángolo, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

⁹ Médica especialista en Medicina Interna, especializada en Diabetes. Medical Scientific Liaison Novo Nordisk, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Consultorio de diabetología Sanatorio Finochietto, CABA.

- ¹⁰ Médico especialista en Medicina interna y Nutrición, Clínica Olivos, Vicente López.
- ¹¹ Médico endocrinólogo. Provincia de Tucumán, Argentina.
- ¹² Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición, especializada en Diabetes (SAD).
- ¹³ Médica especialista en endocrinología. Centro de diagnóstico San Jorge, Puerto Madryn, Argentina.
- ¹⁴ Médica especialista en Endocrinología UBA. Servicio de Endocrinología, Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- ¹⁵ Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Servicio de Endocrinología Hospital Británico, sede Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
- ¹⁶ Licenciada en Nutrición.
- ¹⁷ Médica especialista en Nutrición y Magister en Diabetes, Coordinadora del Área de Diabetes del Centro Nefrológico Olavarría CNO ,Olavarría Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Resumen

En el paciente con diabetes mellitus (DM) y enfermedad renal crónica (ERC) la anemia constituye un verdadero desafío. En agosto de 2022, el Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes realizó una jornada científica con el objetivo de actualizar anemia en el paciente con DM y ERC.

Palabras clave: diabetes mellitus; enfermedad renal crónica; anemia; anemia de trastornos crónicos; enfermedad cardiovascular.

Abstract

In patients with diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD), anemia constitutes a real challenge. In August 2022, the Nephropathy Committee of the Argentine Diabetes Society held a scientific conference with the aim of updating anemia in patients with diabetes and chronic kidney disease.

Keywords diabetes mellitus; chronic kidney disease; anemia; anemia of chronic disorders; cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 20% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentan anemia con función renal conservada, mientras que en pacientes con diabetes tipo 1 con distintos estadios de filtración glomerular, se encontró una prevalencia del 15%. Diferentes estudios han demostrado que la presencia de anemia varía, según estadios de ERC, entre un 43.9% en estadio 3 al 90.2% en estadio 5.

La anemia en la enfermedad renal crónica se asocia a disminución de la calidad de vida, aumento de las enfermedades cardiovasculares (ECV), de hospitalizaciones, deterioro cognitivo y mortalidad.

En esta primera parte definiremos anemia y se actualizará la fisiopatogenia tanto en el paciente con DM, como también en presencia de enfermedad cardiovascular y obesidad. Asimismo se desarrollará la relación de anemia, DM1 y otras enfermedades autoinmunes.

ANEMIA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS (DM)

Según la Organización mundial de la salud (OMS), se define a la anemia en adultos por la presencia de hemoglobina (Hb) menor de 13 g/dl en el hombre y menor de 12 g/dl en la mujer, hallazgo frecuente en los pacientes con DM.

Se ha descrito que aproximadamente 20% de los pacientes con DM2 presentan anemia, sin alteración de la función renal¹. En los pacientes con DM1, con distintos estadios de filtración glomerular, se detectó una prevalencia del 15%².

Generalmente se presenta como una anemia normocítica normocrómica y en su génesis participarían distintos mecanismos. En el transcurso de la DM, debido a la hiperglucemia crónica, se puede presentar tempranamente, incluso previo al deterioro de la filtración glomerular. El daño tubulointerstitial renal ocasiona alteración en la generación de la eritropoyetina (EPO), estrés oxidativo, deterioro en la acción del óxido nítrico (ON), neuropatía autonómica y elevación de los productos de glicosilación avanzada (PGA). La EPO (eritropoyetina), hormona glicoproteica que se libera en presencia de hipoxia tisular por los fibroblastos peritubulares, es la clave para regular la masa eritrocitaria, que en última instancia es la que transporta oxígeno a los tejidos, uno de los principales mecanismos alterados en DM³.

Al deteriorarse la función renal se exacerban los mecanismos descriptos, aumentando al doble la presencia de anemia con las características que acompañan a las enfermedades crónicas: normocítica con volumen corpuscular medio (VCM) > 80 fl y con un ancho de distribución (RDW) normal. En el curso de la enfermedad renal se suman factores como la acción directa de las

toxinas urémicas, el aumento de la respuesta inflamatoria crónica y el déficit de hierro. Este déficit es debido a que la IL-6 estimula la producción de hepcidina, una hormona sintetizada por el hígado que, al activarse, disminuye la absorción intestinal de hierro y su distribución en los tejidos⁴.

En los pacientes con DM existen diferentes alteraciones en el glóbulo rojo (GR):

- 1) Vida media reducida (VM): es evaluada a través de la medición del monóxido en el aire espirado. En un estudio con 23 pacientes con DM 2, se demostró una sobrevida de 112 ± 25 días vs 123 ± 12 días en sujetos sin DM. Los niveles elevados de HbA1c redujeron la sobrevida eritrocitaria un promedio de 6,9 días por cada 1 % de aumento de la HbA1c sobre el valor normal⁵.
- 2) Aumento de la agregación eritrocitaria: es un cambio fosfolípido en la membrana del glóbulo rojo (GR) con aumento de esfingomielina y disminución de la fosfatidilserina, sin modificación del porcentaje de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina⁶.
- 3) Disminución de la capacidad de deformación del GR: ocurre por la disminución de la concentración de ácido siálico y colesterol de la membrana y por las reacciones de glicosilación que sufren las proteínas estructurales.
- 4) Anormalidad en el sistema de transporte de oxígeno: la glicosilación de la Hb disminuye las concentraciones de 2-3 difosfoglicerato favoreciendo la afinidad del GR por el oxígeno, resultando en aumento de hipoxia tisular.
- 5) Aumento de la capacidad oxidativa: los GR de los pacientes con DM presentan aumentada la capacidad de oxidación (determinada por la medición del ciclo redox del glutatión), esto promueve el stress oxidativo y la disfunción endotelial.

Se observan también modificaciones de los índices eritrocitarios de Wintrobe: el volumen corpuscular medio (VCM) es el índice eritrocitario de mayor valor clínico, ya que constituye un criterio morfológico para clasificar las anemias en normocíticas (VCM = 82-98 fL), macrocíticas (VCM > 98 fL) y microcíticas (< 82 fL).

La Hb corpuscular media (HbCM) es el peso medio de la Hb contenida en un eritrocito, expresada en 28-32 picogramos (pg), no se considera de referencia para la clasificación.

La concentración de hemoglobina corpuscular media (CHbCM) o concentración de la Hb contenida en cada GR, permite clasificar la anemia en normocrómica con valores de 32-37 mg/dl e hipocrómica en <32mg/dl.

La prueba de amplitud de distribución eritrocitaria (RDW, por sus siglas en inglés), mide la variación en el volumen y el tamaño del GR: valor normal: 11 – 15 %.

La concentración de reticulocitos informa sobre la capacidad de la médula ósea para adaptarse al descenso de la concentración de Hb en sangre. Este criterio es útil cuando el VCM es normal. Toda disminución de la concentración de Hb en sangre tiene, como contrapartida, un aumento compensador de la eritropoyesis debido al aumento de la concentración de EPO, entonces, cuando la médula presenta una capacidad regenerativa normal existe una relación inversa entre la disminución de Hb y el aumento del número de reticulocitos (anemia regenerativa). Por el contrario, cuando la anemia no va acompañada de un aumento proporcional del número de reticulocitos, se pierde la relación entre ambos parámetros (anemia arregenerativa)⁷.

La evaluación de la anemia en un paciente con DM debería comprender los siguientes parámetros: hemograma completo⁸, función renal, hepatograma, ácido fólico, homocisteína, vitamina B12⁹, saturación de transferrina, ferritina, índices eritrocitarios de Wintrobe, función tiroidea, reticulocitos (% y valor absoluto), lactato deshidrogenasa y parámetros de hemólisis.

Prevalencia de anemia en DM:

La anemia se presenta frecuentemente en la DM⁹ y se desarrolla en estadios más precoces de ER que en otras patologías renales¹⁰, siendo además la causa más frecuente de ERC y, por lo tanto, de anemia renal.

Existen numerosos estudios que evalúan la prevalencia de anemia en pacientes con DM, la gran mayoría basados en un número pequeño de pacientes sin daño renal. Un estudio transversal de 820 pacientes con DM, con más de la mitad de ellos con tasa de filtrado (TFG) > 60 ml/min/1.73 m² y albuminuria normal, encontró un 23% de anemia, prevalencia dos a tres veces mayor que en la población general sin DM con igual TFG y estado del hierro. En este estudio la presencia de albuminuria <300 mg/g se relaciona con un riesgo 4 veces mayor de desarrollar anemia y en >300 mg/g de 12 veces más, en comparación con valores de albuminuria <30 mg/g. En presencia TFG < 60ml/min/1.73 m², el riesgo aumentó 11 veces¹¹. Estos resultados son consistentes con los resultados del NHANES que mostró un Odds ratio 1.6 (1.0-2.7) para anemia en DM2⁹. Estas observaciones determinan la necesidad clínica de evaluación de las alteraciones hematológicas en DM.

Figura 1: Evaluación de anemia en pacientes con DM¹².

Bibliografía:

1. Thomas MC, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003 ;26(4):1164-9.
2. Thomas MC, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, Yue D, Jerums G. Anemia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4359-63.
3. Deray G, Heurtier A, Grimaldi A, Launay Vacher V, Isnard Bagnis C. Anemia and diabetes. *Am J Nephrol*. 2004;24(5):522-6.
4. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015 ;159(2):197-202.
5. Virtue MA, Furne JK, Nuttall FQ, Levitt MD. Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined from breath carbon monoxide concentration. *Diabetes Care*. 2004;27(4):931-5.
6. Abiko T, Abiko A, Clermont AC, Shoelson B, Horio N, Takahashi J, Adamis AP, King GL, Bursell SE. Characterization of retinal leukostasis and hemodynamics in insulin resistance and diabetes: role of oxidants and protein kinase-C activation. *Diabetes*. 2003;52(3):829-37.
7. *Hematología Clínica 9 Edición JSans . Sabrafen . 5 Edición Capitulo 5 Anemia . Aspectos generales del Diagnóstico.*
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia WorkGroup. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:279–335.
9. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002, 24;162(12):1401-8.
10. Dikow R, Schwenger V, Schömig M, Ritz E. How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 1:67-72.
11. Thomas MC, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003 26(4):1164-9.
12. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 3;133(1):40-50.

ANEMIA DIABETES MELLITUS 1 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1), uno de los trastornos endocrinológicos más comunes en niños y adolescentes ^{1,2}, resulta de la destrucción autoinmune de las células β productoras de insulina ³. En 2021, según datos de la International Diabetes Federation (IDF) se estimaron 536,6 millones de personas con DM, entre adultos de 20 a 79 años, en 215 países y territorios. Para 2045 se proyecta una cifra de 783,2 millones ⁴.

La clasificación de anemias se muestra en el cuadro 1 ⁵

Anemia y DM1

La anemia representa una carga significativa y poco reconocida en personas con DM1, con una prevalencia del 15% en mujeres y el 13% en hombres con DM1, la cual es mucho mayor que en una población caucásica de edad similar (2% en hombres y 6% en mujeres)⁶. La anemia en la DM1 es de origen multifactorial. Entre las causas más comunes se encuentra la deficiencia de hierro, que se presenta en el hemograma como anemia microcítica; se debe considerar que la anemia que acompaña a la inflamación puede presentarse también con microcitosis. Por otro lado, en insuficiencia renal por DM, la producción insuficiente de eritropoyetina, desarrolla generalmente anemia normocítica. Se debe tener en cuenta que las personas con DM1 pueden presentar otras enfermedades autoinmunes asociadas como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca (EC), enfermedad de Addison y/o gastritis atrófica autoinmune, que pueden acompañarse de anemia de diversas morfologías. La variabilidad de las causas y su superposición dificulta significativamente la interpretación de los resultados obtenidos, pero el diagnóstico adecuado condiciona un tratamiento óptimo y evita complicaciones futuras⁷.

Patologías autoinmunes

Enfermedad tiroidea autoinmune:

La tiroiditis de Hashimoto es la enfermedad autoinmune más prevalente asociada a DM1. Se estima que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en personas con DM1 es del 13 al 20% versus el 3 al 6% de la población general, con predominio en personas de mayor edad y sexo femenino⁸. Tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden ocasionar anemia. Según las recomendaciones ADA 2022, en las personas con DM1 debe realizarse TSH al diagnóstico (si está clínicamente estable o poco después de la optimización de la glucemia) y controlar cada 1–2 años o ante la aparición de síntomas clínicos ^{9,10}.

Enfermedad celíaca (EC):

La combinación de EC y DM se asocia con una serie de complicaciones que pueden conducir a periodos de hipoglucemia y control glucémico deficiente. La anemia, la osteoporosis y los problemas neurológicos son síntomas comunes en los niños con EC, muchas veces presente en forma asintomática. En pacientes con DM1 que presentan síntomas gastrointestinales, además de sospechar neuropatía, también se debe considerar EC. Se recomienda que el cribado serológico de la EC se realice en todos los pacientes con DM1 a través de la evaluación de anticuerpos anti transglutaminasa IgA al diagnóstico, tanto con o sin síntomas.

La anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con EC, pudiendo ser la forma de su presentación. La anemia por deficiencia de hierro es muy común en la EC, como parte del síndrome de malabsorción, notificándose en hasta el 46 % de los casos de EC subclínica, con mayor prevalencia en adultos que en niños¹¹. Según las recomendaciones ADA 2022 se debe diagnosticar EC a través de la medición de anticuerpos transglutaminasa IgA e inmunoglobulina A y anticuerpos anti-gliadina desamidada si la IgA es deficiente; repetir la detección a los 2 años del diagnóstico de DM y luego a los 5 años; excepto en presencia de síntomas o antecedentes familiares de primer grado con EC^{9,10}.

Conclusiones

La anemia representa una carga significativa y poco reconocida en personas con DM1. Se debe considerar su origen multifactorial, debido a la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas que pueden acompañarse de anemia de diversas morfologías. La variabilidad de las causas y su superposición dificulta significativamente la interpretación de los resultados obtenidos, pero el diagnóstico adecuado condiciona un tratamiento óptimo y permite evitar complicaciones futuras. Por ello, la necesidad de una adecuada detección y clasificación en esta población.

POR TAMAÑO		
Normocítica	Microcítica	Macrocítica
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia de la inflamación • Hemólisis de inicio agudo • Pérdida de sangre aguda • Enfermedad renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de hierro • Talasemia • Anemia sideroblástica • Anemia de la inflamación 	<u>Redondo</u> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplásica • Hipotiroidismo • Enfermedad hepática • Enfermedad renal • Reticulocitosis • Enf. de la tiroides
		<u>Óvalo</u> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de vitamina B12 y folato • Quimioterapia • Síndrome mielodisplásico
POR MECANISMO		
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la pérdida • Hemorragia • Hemólisis (defectos inmunitarios, microangiopáticos, intrínsecos de los GR) 		
POR DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN		
<ul style="list-style-type: none"> • Células madre (síndrome mielodisplásico, leucemia aguda). • Nutricional (hierro, vitamina B12, folato, cobre). • Toxina/droga. • Falta de factores de crecimiento (enfermedad renal, anemia de enfermedad crónica). • Proceso mielo tísico (cáncer metastásico, infección, fibrosis). 		

Cuadro 1. Clasificación de anemia ⁶

Bibliografía:

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1516–26.
2. Korkmaz O. Assessment of the Platelet Parameters in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Endocrinol Metab* 2018; 8(6): 144–8.
3. Regnell SE, Lernmark Å. Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. 2017 Aug;60(8):1370-1381.
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan; 183:109119.
5. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrob's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol* 2013;20(3):222–30.
6. Merlin C, Thomas R, Macisaac J, Molyneux L, et al. *Clin Endocrinol Metab*, September 2004 ; 89(9): 4359–4363.
7. Rusak E, Rotarska-Mizera A, Adamczyk P, Mazur B, Polanska J, Chobot A. Markers of Anemia in Children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2018 May 31;2018:5184354.
8. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*. 2009 Dec;67(11): 376-87.
9. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, et al. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 2019; 180:135–144.
10. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S208–S231.
11. Joshi R, Madvariya M. Prevalence and clinical profile of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Nov-Dec;19(6):797-803.

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS: DM 2

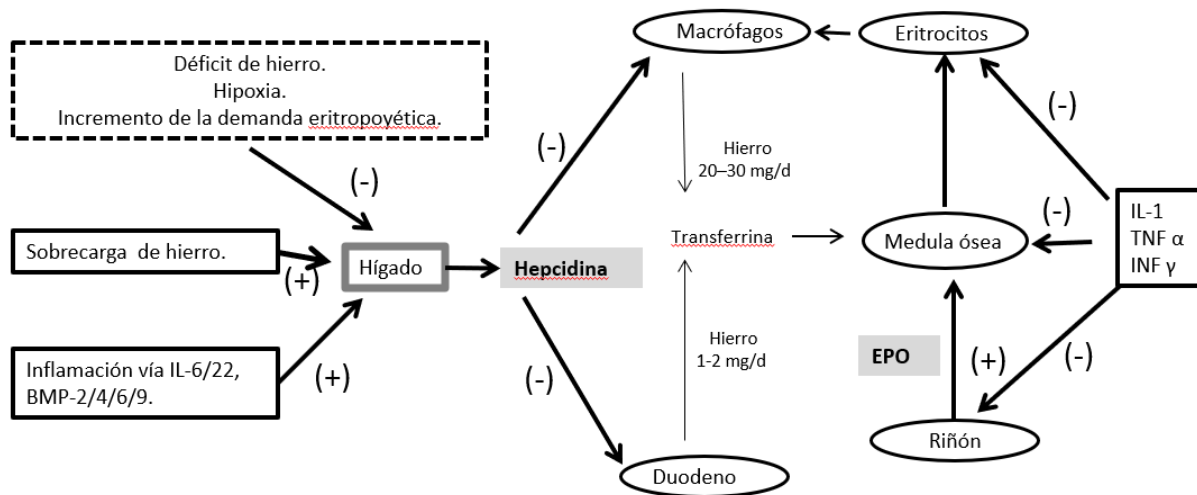
La anemia de las enfermedades crónicas (AEC) o anemia inflamatoria, se presenta en el contexto de un proceso inflamatorio en el cual existe una activación del sistema inmune con liberación de citocinas y elevación de la hepcidina. Es la segunda anemia más prevalente luego de la anemia ferropénica, siendo la más frecuente en los adultos mayores y pacientes hospitalizados¹.

Fisiología del metabolismo del hierro: para comprender la fisiopatogenia de la anemia de trastornos crónicos realizaremos un breve repaso del metabolismo del hierro. El hierro tiene la capacidad de donar y aceptar electrones fácilmente, inter convirtiéndose en las formas férrico (Fe³) y ferroso. (Fe²), siendo útil para las moléculas de unión de oxígeno (hemoglobina y mioglobina), citocromos y otras enzimas involucradas en las reacciones de transferencia de electrones. Por otro lado, el hierro debe unirse a las proteínas transportadoras y/o almacenadoras, porque el hierro libre causa daño a los tejidos, al catalizar la producción de radicales libres de oxígeno a partir del peróxido de hidrógeno. La homeostasis del hierro en los mamíferos se regula a nivel de la absorción intestinal, ya que el organismo no posee una vía fisiológica para aumentar la excreción de hierro. Una dieta bien balanceada contiene alrededor de 10 a 20 mg de hierro al día, absorbiéndose aproximadamente el 10 % diariamente. La eficiencia de la absorción de hierro puede aumentar hasta un 20 %, en respuesta a una mayor utilización en los niños, en gestantes y situaciones de mayor pérdida de hierro (menstruación y hemorragias menores). El cuerpo pierde diariamente una pequeña cantidad de hierro (principalmente por la eliminación de células del tracto gastrointestinal que contienen hierro y la exfoliación de las células de la piel) de alrededor de 1 mg día; aunque en las mujeres que menstrúan puede llegar a 2 mg/día. Aproximadamente el 80% del contenido total de hierro es funcional, el resto está en forma de almacenamiento. Del total del el hierro funcional, el 80% se encuentra ligado a la hemoglobina y el resto está contenido en mioglobina y enzimas que contienen hierro, como los citocromos. El 20% del hierro se almacena como ferritina o hemosiderina. La mayor parte del requerimiento diario para la eritropoyesis se logra reciclando el hierro de los eritrocitos senescentes, los cuales son fagocitados por macrófagos reticuloendoteliales con la consiguiente degradación de la hemoglobina. Luego, el hierro reciclado se pone a disposición de los precursores eritroides en la médula ósea ².

Absorción del hierro: el hierro férrico (Fe³⁺) forma fácilmente complejos de sales con aniones que dificultan su absorción, en cambio el hierro ferroso (Fe²⁺) no forma complejos y su absorción

en menos compleja. El transporte del hierro es un fenómeno activo que requiere de una o más proteínas para facilitar la entrada y/o salida de la célula. El enterocito capta el hierro en la membrana apical a través del cotransportador de metales divalentes (DMT1), que permite el ingreso de Fe^{2+} y protón (previamente el hierro férrico deberá transformarse a ferroso por la enzima reductasa férrica citocromo b duodenal (Dcytb) ubicada en la luz apical duodenal). En el interior de la célula el hierro se desplaza unido a una proteína, la mobilferrina. Al llegar a la membrana basolateral, el hierro sale a través de un transportador, la ferroportina tipo 1 (FPN1), oxidándose a férrico por la ferroxidasa hefestina y, posteriormente, uniéndose a la transferrina plasmática para circular en el torrente sanguíneo. Con respecto al hierro hemo, se desconoce cómo ingresa al enterocito donde, a través del sistema de hemo oxidasas, libera el hierro y ocurre un proceso similar al descrito anteriormente, por otro lado, la absorción del hierro no hemo se limita al duodeno. Cabe destacar que el ARNm que codifica a DMT1, Dcytb y FPN 1, posee un elemento de respuesta al hierro en la región 5' no traducido, por lo tanto, es de esperar que la síntesis de dichas moléculas dependa en parte de la concentración de hierro intracelular³.

Fisiopatogenia de la anemia en los pacientes con DM: el mecanismo fisiopatológico aún no ha sido del todo dilucidado, pero tanto el estrés oxidativo, la disminución del óxido nítrico, la alteración peritubular e intersticial renal con la disminución de la síntesis de eritropoyetina, así como el incremento de los productos finales de glicación, entre otros, favorecen alteraciones del glóbulo rojo como disminución de la vida media y de la capacidad de deformación del eritrocito, la reducción del transporte de oxígeno y el aumento de la capacidad oxidativa⁴. A partir del descubrimiento del regulador del metabolismo del hierro, la hepcidina, se modificó la mirada de la fisiopatogenia⁵. La hepcidina es un péptido de 25 aminoácidos secretado predominantemente por los hepatocitos, pero también por el riñón, célula beta pancreática, macrófagos y adipocitos, que circula en el plasma unido a una 2-macroglobulina y es eliminada por riñón^{2,5}. La hepcidina se une e induce la internalización y degradación de la ferroportina, única proteína de exportación de hierro que se encuentra en los enterocitos duodenales y macrófagos, generándose disminución la salida de hierro de estas células. En los enterocitos, este hierro secuestrado se elimina a través del desprendimiento celular, resultando en una disminución de la absorción de hierro intestinal. En el caso de los macrófagos, el hierro permanece almacenado en el sistema reticuloendotelial no pudiendo utilizarse para la eritropoyesis^{1,2}. La transcripción de la hepcidina, codificada por el gen HAMP (hepcidina



antimicrobial peptide), se realiza por diferentes señales activadoras e inhibitorias que actúan de manera sincronizada; entre las primeras se destacan los procesos inflamatorios y el nivel de hierro plasmático. En las enfermedades inflamatorias, el aumento de la hepcidina está mediado por las citocinas producidas por la activación del sistema inmune, especialmente la IL-6 y la IL-22, que activan la vía de señalización JAK-STAT3 (januskinasa-signal transducer and activator of transcription), pero también intervienen la IL1 y la activina B (Act-B), que aumentan la transcripción de HAMP a través de la señalización BMP/SMAD (bonemorphogenetic protein-small mothers against decapentaplegic) (ambas vías están estrechamente conectadas). Las señales inhibitorias de hepcidina provienen de la eritropoyesis y están relacionadas con distintas proteínas producidas en los eritroblastos, que bloquean su producción cuando se necesita hierro para la síntesis de hemoglobina. La más importante es la eritroferona (ERFE), pero hay otras como el factor de crecimiento de diferenciación 15 (GDF15) y el twisted gastrulation BMP signaling modulator (TWSG1), que inhiben la vía SMAD. Otras señales inhibitorias de la síntesis de hepcidina son la hipoxia tisular y la eritropoyetina (EPO), que generan una hiperplasia eritroblástica con el consiguiente aumento de los niveles de ERFE, GDF15 y de TWSG1 ¹. Completamos la fisiopatología de la inflamación sobre el metabolismo del hierro y la eritropoyesis con la Figura 1 ^{6,7,8}.

Figura 1: Efecto de la inflamación sobre la eritropoyesis y metabolismo del hierro.

Bibliografía:

1. De las Cuevas Allendea R, Díaz de Entresotos L, Conde Díez S. Anemia de las enfermedades crónicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento Med Clin (Barc). 2021;156(5):235–242.
2. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. Crit Care Clin. 2012 Jul;28(3):333-43.
3. Binder HJ, Mansbach CM. Digestión y absorción de nutrientes. In Boron WF, Boulpaep EL. Fisiología Médica. 3era edición. Elsevier. 2017 p: 914-943.
4. Sanhueza L., Concha L., Durruty P. García de los Ríos M. Alteraciones hematológicas en la Diabetes Mellitus Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes 2014; 7 (4): 137-142.
5. Vela D, Sopi RB, Mladenov M. Low Hepcidin in Type 2 Diabetes Mellitus: Examining the Molecular Links and Their Clinical Implications. Can J Diabetes. 2018 Apr;42(2):179-187.
6. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status British Journal of Haematology, 2011; 154, 289–300.
7. Cullis JO. Anaemia of chronic Disease. Clinical Medicine 2013, 13, (2): 193–196.
8. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. Med Princ Pract. 2017;26(1):1-9.

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ISQUÉMICA Y NO ISQUÉMICA)

Presentar anemia es una condición muy común en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), pudiendo en los casos severos afectar la función cardiovascular (CV), causando síntomas incapacitantes y llevando este binomio a una más rápida progresión de ambas enfermedades. La anemia se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión de enfermedad cardiovascular (ECV) isquémica, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), insuficiencia cardíaca (IC), así como también resultando en aumento de la mortalidad y en una mala calidad de vida.¹ Una disminución de 1 g/dl en el nivel de hemoglobina (Hb) es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardíaca.² La prevalencia de anemia varía de 9% a 79% en los pacientes con ECV, según el grado de deterioro de la enfermedad.³

Fisiopatología

La anemia desempeña un papel importante en la fisiopatología de una amplia variedad de procesos CV, como la IC y la ECV isquémica. El síndrome cardio-renal (SCR) incluye un espectro de desórdenes del riñón y del corazón, en el cual la pérdida de funcionalidad de un órgano altera la función del otro y, a su vez, este síndrome es frecuentemente complicado con anemia, llevando a un progresivo deterioro cardíaco y renal. La triada de IC, IRC y anemia es conocido como síndrome anémico cardio-renal (SACR).¹⁻³ Inicialmente se altera el flujo plasmático y la perfusión, activando mecanismos correctivos que se transforman en mal adaptativos con un impacto negativo sobre la función renal y cardíaca, llevando a una progresiva degeneración en ambos órganos. Se activan los sistemas neurohormonales: el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la vasopresina. El estrés oxidativo (EO) genera especies reactivas de oxígeno (ROS) causando más deterioro de ambos órganos. Además, el EO amplifica la remodelación cardíaca, produciéndose hipertrofia y disrupción de las barreras endoteliales causando injuria tisular, aumento de interleucinas, citoquinas y micro-ARNs que generan mayor daño estructural y microvascular, amplificando la inflamación, la producción de ROS, la remodelación cardíaca (con necrosis y fibrosis) y las anormalidades del glomérulo y de la función tubular. La asociación de IRC con los cambios de presiones y volúmenes sanguíneos, la cardiomiopatía y la IC contribuyen al desarrollo de anemia, la cual, a su vez, exacerba la ER y ECV, bloqueando la producción de eritropoyetina (EPO), deteriorando la oxigenación, generando hipoxia con aumento de vasodilatación y más estimulación del sistema neuro hormonal que

propaga el ciclo. Es así como, en el SACR los 3 componentes se sinergizan e incrementan el SNS, SRAA, EO y la inflamación creando un círculo vicioso de mayor y continuo daño tisular¹. La producción de citoquinas proinflamatorias suprime a nivel renal la producción de EPO, causando deficiencia de eritropoyesis. El uso de inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARA II) están asociados a la disminución de los niveles de hemoglobina (Hb), por inhibir la síntesis de EPO. Las citoquinas proinflamatorias también incrementan la concentración de hepcidina que causa una disminución de la afinidad de la Hb por el oxígeno con aumento de retención de hierro (Fe) por los macrófagos, generando una deficiencia funcional del Fe. La consecuente disminución de la absorción intestinal del Fe, con inhibición de la liberación de sus depósitos intestinales, deteriora la síntesis de Hb y más restricción en la eritropoyesis, como ya se mencionó anteriormente. La reducción de la Hb como consecuencia de la deficiencia de Fe exacerba el EO y mantiene el ciclo inflamatorio¹. La hipoxia miocárdica, lleva al aumento de la necrosis y apoptosis del músculo cardíaco y empeoramiento de la enfermedad⁴.

Insuficiencia cardíaca: la anemia es muy frecuente en los pacientes con IC crónica ³, empeorando la historia natural de la IC. La hipoxia tisular genera vasodilatación sistémica, reducción de la presión arterial y de las presiones de perfusión, activando el SNS, lo cual conduce a la vasoconstricción refleja con taquicardia y activación del SRAA con retención de agua y sodio. El aumento del volumen plasmático contribuye al edema periférico y al aumento de la carga de volumen cardíaco. El corazón sufre progresivamente remodelación, dilatación, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), apoptosis de las células miocárdicas y fibrosis. La hipoxia genera vasoconstricción pulmonar, que lleva a la hipertensión pulmonar contribuyendo a la progresión de la IC.³ El deterioro de la función renal, con aumento de la actividad simpática, del SRAA, hemodilución, deficiencia de Fe absoluta o funcional, alteración de la producción y de la actividad de la EPO, pérdida urinaria de EPO y de transferrina, activación de la cascada inflamatoria, el uso de IECA/ARA II y la deficiencia de vitamina B12/ácido fólico, sumados a la activación neurohormonal y las citoquinas proinflamatorias de la IC, generan anemia de las enfermedades crónicas (EAC). Esta se caracteriza por la utilización defectuosa del Fe y producción inadecuada de EPO, que genera disfunción de la médula ósea asociada a una resistencia de los receptores de EPO de la médula.²

Enfermedad isquémica coronaria: la anemia es un factor de riesgo conocido de cardiopatía isquémica y es un hallazgo frecuente en pacientes con síndrome coronario agudo; siendo

causa de hipoxia y consecuentes mecanismos compensatorios hemodinámicos y no hemodinámicos. Los cambios hemodinámicos debido a anemias agudas tienen efectos reversibles, pero las anemias crónicas y progresivas llevan a un engrosamiento del ventrículo izquierdo con hipertrofia a través de la sobrecarga de volumen. Los mecanismos compensadores incluyen taquicardia, aumento del volumen minuto, disminución de la viscosidad sanguínea y vasodilatación con alteración de la perfusión. La dilatación arterial genera nuevos vasos, formación de colaterales, shunts arteriovenosos, mayor hipoxia vascular y mayor vasodilatación. Además, se activan el SNS, el SRAA, con aumento del EO y de los factores de inflamación; además de hipertrofia del ventrículo izquierdo por aumento de la precarga. La hipoxia tisular conlleva a cambios en los patrones del flujo sanguíneo y la disminución de la Hb tiene un rol importante en la aterogénesis. Este estado hiperdinámico empeora las complicaciones CV, generando aumento de volumen minuto, dilatación cardíaca, falla valvular e incremento del gasto cardíaco. La anemia incrementa el consumo de oxígeno por el músculo cardíaco, debido al aumento del volumen minuto, mientras que el incremento en la frecuencia cardíaca, resulta en un tiempo en diástole de perfusión miocárdica más corto con peor oxigenación.² Respecto a los mecanismos no hemodinámicos, como los factores hemorreológicos pueden ser causa del trastorno y también pueden resultar una consecuencia de la perfusión tisular deficiente.² Los estados inflamatorios generan hemólisis y a su vez suprimen la eritropoyesis mediada por el factor de necrosis tumoral α . Se produce una alteración en el metabolismo del Fe, con aumento en la utilización de este por el sistema retículo endotelial y disminución en su capacidad de unirse a la transferrina. Una pequeña caída en la Hb al inicio puede tener un efecto beneficioso, debido a la disminución de la viscosidad sanguínea, pero una caída mayor puede generar aún más isquemia miocárdica desencadenando la reacción en cascada neurohormonal e inflamatoria responsable de un peor pronóstico. Los episodios de sangrado durante los procedimientos que se realizan en estos pacientes, la anticoagulación y los factores inflamatorios contribuyen a empeorar la anemia.³

Debido a que la ferremia no expresa correctamente el hierro corporal total (la deficiencia puede ser real o funcional) el diagnóstico de anemia en ECV es más certero a través de la medición de la saturación de transferrina considerando valor bajo menor de 20%.

Típicamente, la anemia en estos pacientes suele ser normocrómica y normocítica, con un recuento bajo de reticulocitos y ferritina normal o aumentada, como marcador de la actividad inflamatoria, con niveles de transferrina normales a ligeramente disminuidos, a diferencia

de la anemia ferropénica en la que suelen estar aumentados.² La hepcidina sérica es una herramienta para valorar los depósitos de Fe independientemente del valor absoluto del Fe: en las ECV el valor puede estar alto o normal, a diferencia de las anemias ferropénica donde suele estar disminuido.⁵

Bibliografía

1. McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney Int Suppl.* 2021; 11(1):35-45.
2. Mozos I. Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 682054.
3. Mastromarino V, Volpe M, Musumeci MB, et al. Erythropoietin and the heart: facts and perspectives. *Clin Sci (Lond).* 2011; 120(2):51-63.
4. Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, et al. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2004; 25(4):285-91.
5. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol.* 2011; 154(3):289-300.

ANEMIA, OBESIDAD Y CIRUGÍA BARIÁTRICA.

El componente inflamatorio de la obesidad genera sobreproducción de hepcidina (HEP) y lipocalin 2, considerado un potencial mecanismo de hipoferremia en obesidad. Ambas proteínas se asocian con "secuestro" de hierro en el retículo endoplásmico, el hierro acumulado en el adipocito genera estrés oxidativo y actúa como disruptor endócrino^{1,2}. La microbiota regula la producción de HEP: una combinación de lipopolisacárido con interferón Y puede generar secuestro de Fe intracelular y disminución los niveles de ferroportina¹. En definitiva, el estado inflamatorio crónico de bajo grado en obesidad se asocia a una disminución de absorción de Fe intestinal, secuestro de Fe en macrófagos, reducción del pasaje de Fe del enterocito a sangre, baja ferremia y baja saturación de transferrina, pero con niveles elevados de ferritina como marcador inflamatorio. Además, se ha encontrado mayor susceptibilidad a la oxidación de HEP, ferritina y transferrina, correlacionándose con el índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal y nivel de triglicéridos circulante. La reducción de peso se asocia con disminución de HEP y mejor manejo del metabolismo del hierro. Las alteraciones de la homeostasis del hierro se asocian también a dificultad en la inmuno-modulación y la defensa contra ciertas infecciones, lo cual justificaría en parte el mayor riesgo de las personas obesas de padecer infecciones^{1,2}.

Cirugía bariátrica y anemia

Se describen, posterior a este tipo de cirugía, anemias por déficit de hierro, ácido fólico, vitamina B12 y cobre³⁻⁵. Las causas conocidas son: 1) déficit de ingesta por porciones muy pequeñas, 2) intolerancia alimentaria en el post operatorio. 3) déficit de absorción 4) toma inadecuada de los suplementos indicados. La evaluación de las diferentes características de la anemia presentes en el periodo post cirugía bariátrica son un verdadero desafío, ya que la mayoría de los pacientes incluidos tienen comorbilidades que cursan con inflamación sistémica y se asocian con valores falsamente elevados de ferritina y cobre. Por otro lado, no existe un consenso mundial respecto a la medición de micronutrientes, lo cual hace difícil extrapolar conclusiones. Es por esto que, al momento, no se conoce la prevalencia exacta de la anemia dentro del primer año post operatorio, así como tampoco si las mismas pueden asociarse al déficit de ingesta de alimentos post cirugía o se deben a déficit previos no manifestados³. En cuanto a la absorción de estos componentes: el ácido fólico requiere para su metabolismo y absorción el intestino delgado, mientras el hierro, cobre y vitamina B 12 requieren de la función del estómago además del intestino delgado. En las técnicas de by pass gástrico (Y de Roux y SAGB= single anastomosis gastric bypass) el tamaño del estómago remanente y la

longitud de intestino eliminado se vuelven fundamentales. En el caso de la manga gástrica, la correcta absorción de hierro, B12 y cobre dependerán del tamaño de la resección y de la distancia entre el píloro y la anastomosis.

Déficit de hierro: entre el 33 % y el 49% de los pacientes operados presentan anemia al segundo año postoperatorio. En las técnicas malabsortivas (Y de Roux y derivación bilio-pancreática) esto se ubica en el 45 al 50%. Si bien al bajar de peso se produce una disminución de HEP y esto se asocia a mejor absorción de Fe, algunos pacientes no se recuperan del estado de déficit del mismo.

Entre las causas de déficit de hierro post cirugía se encuentran la hipoclorhidria (impide pasaje de Fe^{3+} a Fe^{2+}), la modificación de los sitios de absorción (duodeno y yeyuno) y la reducción de la ingesta(especialmente de carnes rojas).

Déficit de vitamina B12: a los 5 años pos cirugía, se presenta entre el 19 y 35% (no está descripta en los procedimientos restrictivos puros). Las causas son el déficit de factor intrínseco, falta de acidez del estómago y fundamentalmente , el “bypass” del duodeno , sitio de absorción de la vitamina. Los depósitos hepáticos de B12 son abundantes, por lo cual los síntomas del déficit suelen ser muy tardíos , estimándose que se manifiestan al deplecionarse más del 80% de las reservas, 2 años después de iniciado el déficit. Además de la anemia, puede ocasionar síntomas neurológicos y psiquiátricos: parestesias, entumecimiento, alteraciones de coordinación, memoria y hasta demencia , ya que se trata de una coenzima esencial, que cataliza reacciones relacionadas con la síntesis de ADN, mielina y ácidos grasos.

Déficit de ácido fólico: se reporta en el 9 a 39% de los pacientes operados. Su déficit se asocia con ingesta inadecuada, pero puede deberse también al déficit de vitamina B12, ya que esta vitamina transforma su forma inactiva (metiltetrahidrofólico) en activa (ácido tetrahidrofólico). Se manifiesta por anemia macrocítica, pancitopenia o leucopenia y glositis ^{4,5}. Para actualizar el seguimiento y tratamiento de los pacientes post-cirugía bariátrica recomendamos consultar el “Documento Intersocietario de cirugía bariátrica y metabólica 2021” ⁶.

Bibliografía

6. Bjørklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semenova Y, Chirumbolo S, Medici S, Dadar M, Costea DO. Iron Deficiency in Obesity and after Bariatric Surgery. *Biomolecules*. 2021 Apr 21;11(5):613.
7. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40-50.
8. Lewis CA, de Jersey S, Seymour M, Hopkins G, Hickman I, Osland E. Iron, Vitamin B12, Folate and Copper Deficiency After Bariatric Surgery and the Impact on Anaemia: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2020 Nov;30(11):4542-4591.
9. Shipton MJ, Johal NJ, Dutta N, Slater C, Iqbal Z, Ahmed B, Ammori BJ, Senapati S, Akhtar K, Summers LKM, New JP, Soran H, Adam S, Syed AA. Haemoglobin and Hematinic Status Before and After Bariatric Surgery over 4 years of Follow-Up. *Obes Surg*. 2021 Feb;31(2):682-693.
10. Lupoli R, Lembo E, Saldamacchia G, Avola CK, Angrisani L, Capaldo B. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World J Diabetes*. 2017 Nov 15;8(11):464-474.
11. Consenso Intersocietario de Cirugía Bariátrica y Metabólica. *Rev Argent Cirug* 2021;113 (Suplemento 1):S1-S78.