



Protocolo diagnóstico y terapéutico de la anemia en pacientes con artritis reumatoide

B. García-Magallón, C. Sangüesa Gómez, C. Méndez Perles y J. Mulero Mendoza

Servicio de Reumatología. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Artritis reumatoide
- Anemia
- Diagnóstico
- Tratamiento

Keywords:

- Rheumatoid arthritis
- Anemia
- Diagnosis
- Treatment

Resumen

La anemia es una de las manifestaciones extraarticulares más frecuentes en la AR, y el trastorno hematológico más común en los pacientes con artritis reumatoide. En algunos pacientes, además, puede ser sintomática y agravar el curso de la enfermedad. Las más frecuentes son la anemia de trastornos crónicos (que normalmente es una anemia moderada, asintomática) y la anemia ferropénica. Con menor frecuencia, se presentan la anemia macrocítica y la inducida por fármacos. La prevalencia de anemia en la artritis reumatoide es del 30 al 70%, según las series estudiadas. La anemia de trastornos crónicos se debe a una combinación de una reducción de la disponibilidad de hierro y una disminución de la formación eritroide en la médula ósea. Es fundamental identificar la causa de la anemia para establecer el tratamiento, ya que frecuentemente se asume que la anemia en la artritis reumatoide se debe a una anemia de trastornos crónicos y se trata a veces inadecuadamente mediante la intensificación del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad.

Abstract

Diagnostic and therapeutic protocol of anemia in patients with rheumatoid arthritis

Anemia is one of the most frequent extra-articular organ manifestations in RA and the most common hematologic finding among patients with rheumatoid arthritis. As anemia in RA patients may result in severe symptoms and aggravation of other disease manifestations. Among the most common hematologic abnormalities are the anemia of chronic disease (a mild anemia that is generally asymptomatic) and iron deficiency anemia. Less frequently, macrocytic anemia and anemia induced by drug treatment are presented. Prevalence data suggested that 30-70% of RA have anemia. Anemia of chronic disease is thought to be due to a combination of reduced iron availability and blunted erythropoietin response. It is important to identify the cause which produces anemia. Anemia in RA is often treated by an intensification of therapy with disease modifying antirheumatic drugs, but clinicians should not assume that anemia is always due to anemia of chronic disease and they should investigate the cause.

Introducción al diagnóstico y estudio de la anemia

Muchas enfermedades inflamatorias reumáticas, entre ellas la artritis reumatoide (AR), se complican con anomalías hematológicas como la anemia. Según las series, la prevalencia se

podría estimar entre un 30-70%¹. La anemia es un signo de enfermedad y nunca es normal, por lo que debemos buscar la etiología. Es muy importante realizar una anamnesis completa (raza, edad, sexo, comorbilidades, fármacos, instauración aguda, crónica, antecedentes familiares, si ha recibido transfusiones previas o presenta síntomas de infección o síndrome constitucional o dolor óseo...), y una exploración física minu-

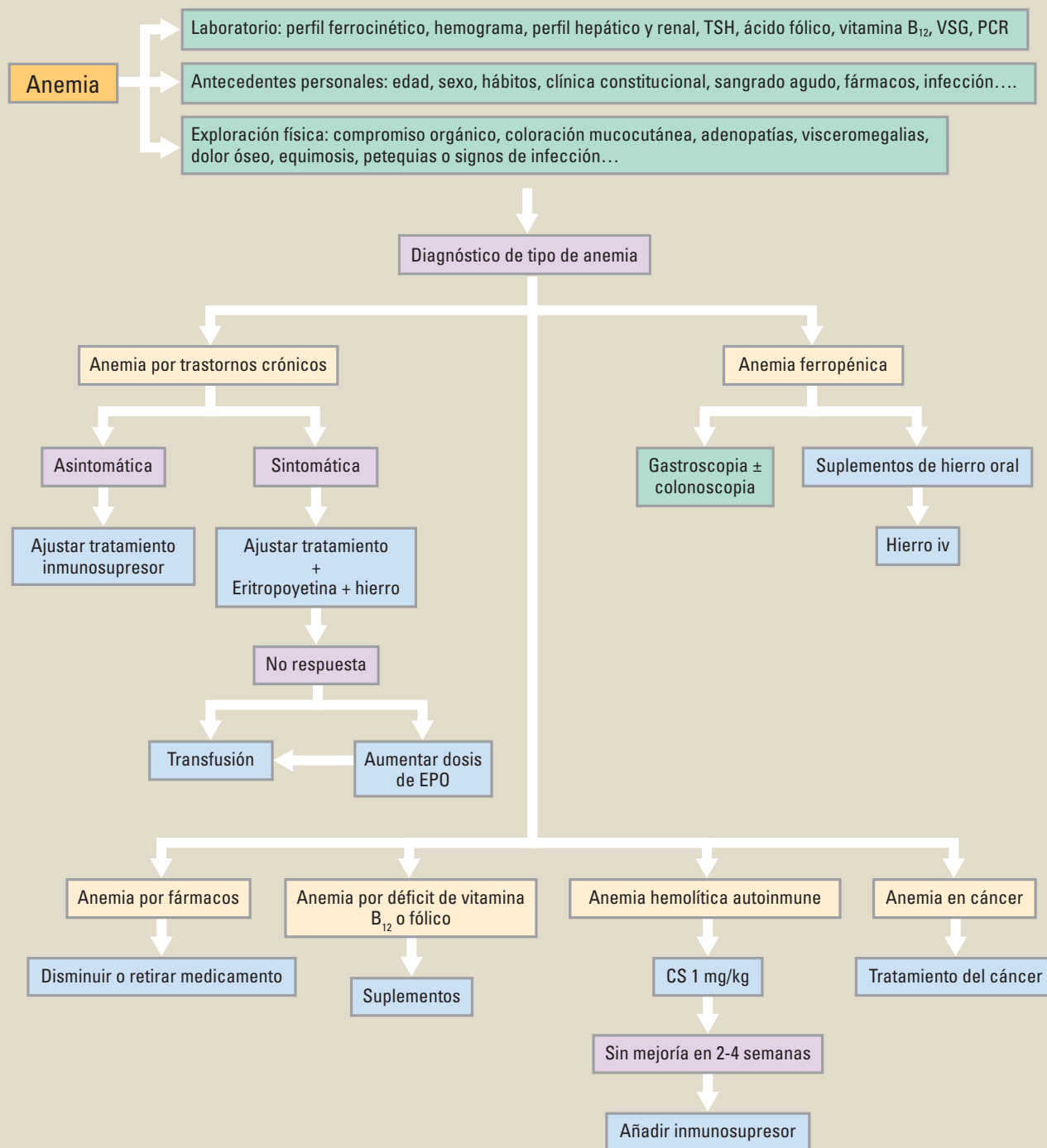


Fig. 1. Diagnóstico y tratamiento de las anemias más frecuentes en la artritis reumatoide.

CS: glucocorticoides; EPO: eritropoyetina humana; iv: intravenoso; PCR: proteína C reactiva; TSH: hormona estimulante de la glándula tiroideas; VSG: velocidad de sedimentación globular.

ciosa (compromiso orgánico, signos de sangrado agudo, coloración mucocutánea, adenopatías, visceromegalias, equimosis, petequias o signos de infección). La prueba analítica esencial, además del perfil ferrocínético, es el hemograma que incluye hemoglobina, hematíes, reticulocitos, serie blanca y plaquetas, volumen corpuscular medio (VCM), y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). Además, en la

valoración de la anemia, la analítica ha de incluir inicialmente la determinación de la función renal y hepática, hormonas tiroideas, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación glomerular y análisis de orina (fig. 1). El examen del frotis periférico aporta mucha información, por ejemplo cuando se encuentran formas como esferocitos o esquistocitos en la anemia hemolítica o anomalías en las plaquetas y leuco-

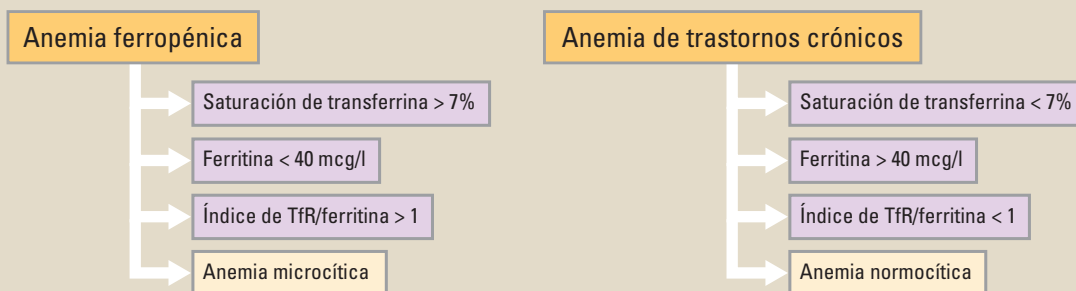


Fig. 2. Diagnóstico de anemia de trastornos crónicos y anemia ferropénica en la artritis reumatoide.

TfR: receptor soluble de transferrina en suero.

Adaptada de Bloxham E, et al⁸.

citosis. La biopsia de médula ósea está indicada en pacientes con citopenias, incrementos marcados en alguna de las series celulares o en aquellos en los que se encuentran células anormales en la circulación.

Por último, se debe tener presente que en el adulto es frecuente que coexistan varias causas de anemia, por lo que se debe aunar toda la información antes mencionada para establecer el diagnóstico y poder tratar la anemia.

Diagnóstico: tipos de anemia en la artritis reumatoide

Anemia de trastornos crónicos

La anemia de trastornos crónicos (ATC) se encuentra entre las causas de anemia más frecuentes en la AR. Suele tratarse de una anemia moderada y cursar de forma asintomática. También se produce en procesos infecciosos o neoplásicos, los cuales han de ser también vigilados en el enfermo con AR, y esta anemia puede alertar sobre ellos. Asimismo hemos de tener en cuenta su presencia en situaciones graves como traumatismos o sepsis, y en grupos de pacientes como los ancianos, los diabéticos o los enfermos renales (fig. 2).

Su patogénesis permanece sin esclarecer; sin embargo, se ha avanzado en su conocimiento en las últimas décadas. Existen dos factores relevantes: el atrapamiento de hierro por el sistema reticuloendotelial y la incapacidad de la médula ósea de incrementar la eritropoyesis en respuesta a la anemia^{2,3}. Además, existe una mayor apoptosis de los precursores eritroides.

Los mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleuquinas (IL-1, IL-6, IL-10) promueven estos procesos, iniciando una cascada de producción de interferón gamma y beta por los linfocitos T³. La hepcidina^{4,5} es un péptido que se produce en respuesta a la inflamación, se genera en el hígado y disminuye la absorción

de hierro en el intestino y la liberación del mismo por parte de los macrófagos. La hepcidina se ha relacionado de forma directa con los niveles de IL-6 e inversa con los de ferroporfina. Estudios animales sugieren que diversas citocinas, especialmente la IL-6, inducen la expresión de hepcidina.

Además, tanto la producción como la respuesta a la eritropoyetina en este tipo de anemia están disminuidas⁶. Este proceso también está mediado por citocinas, principalmente IL-1 beta y TNF- α , y se produce por una mayor apoptosis de los precursores eritroides en la médula y la desregulación de los receptores de eritropoyetina.

Los resultados en el laboratorio se resumen en el hallazgo de un VCM y MCHC normales, con reticulocitosis disminuida (anemia normocítica normocrómica e hipoproliferativa). Cuando la anemia es de larga duración, también la anemia podrá ser microcítica e hipocroma. Los niveles de hierro en plasma suelen ser bajos, así como los niveles de transferrina, y la saturación de transferrina normal, a diferencia de la anemia ferropénica (fig. 2). Los niveles de ferritina están elevados, pero pueden no reflejar los niveles de depósito reales, ya que es un reactante de fase aguda. El examen de la médula ósea revelará la presencia de depósitos de hierro en los macrófagos en cantidad normal y, por el contrario, disminuida en los precursores eritroides.

Anemia ferropénica

El déficit de hierro está presente en un número significativo de pacientes que tienen una AR con actividad inflamatoria mantenida. En otras ocasiones, está causado por pérdidas hemáticas crónicas por el tubo digestivo alto como, por ejemplo, una úlcera péptica secundaria a antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se puede realizar el test de sangre oculta en heces pero, aunque sea negativo, si no se encuentra la enfermedad, se realizará una panendoscopia oral. Cuando ésta es normal, se indicará una colonoscopia (fig. 1). También se investigará si la causa es debida a metrorragias. Otras ane-

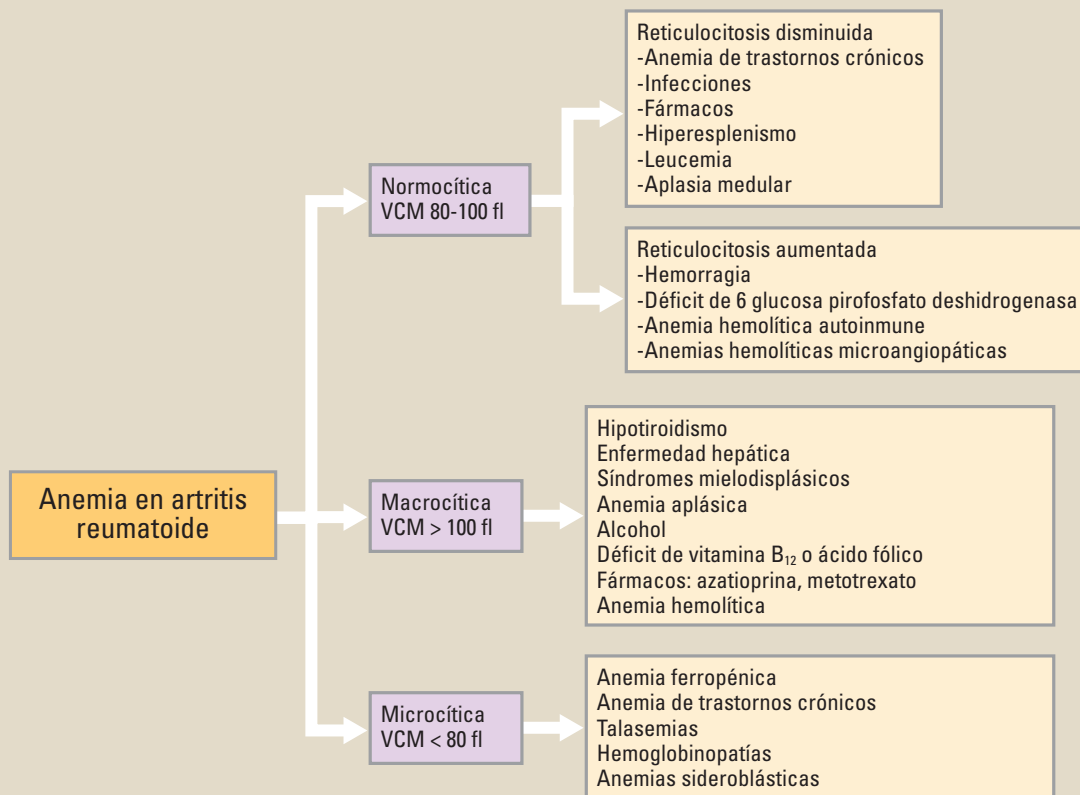


Fig. 3. Diagnóstico diferencial de las causas más frecuentes de anemia en la artritis reumatoide.

fl: femtolitros por hematíe; VCM: volumen corpuscular medio.

mias microcíticas con las que hay que plantear el diagnóstico diferencial son las talasemias, la anemia sideroblástica y los casos de ATC de larga duración (fig. 3).

Coexistencia de anemia de trastornos crónicos y anemia ferropénica

El diagnóstico de anemia ferropénica en pacientes con AR puede ser difícil, ya que el déficit moderado de hierro se superpone en los datos del laboratorio con la ATC. El examen de la médula ósea mostrará, en cambio, la ausencia de depósitos de hierro en los eritrocitos. Sin embargo, este no será necesario si el paciente presenta un VCM menor de 85, una concentración de ferritina menor de 40 mcg/l y un índice de saturación de transferrina mayor o igual al 7% ya que, en este caso, se podrá establecer el diagnóstico de anemia ferropénica (fig. 2). Otra prueba que puede servir para diferenciarlas es la medición del receptor soluble de transferrina en suero (TfR), ya que se encuentra elevado en la anemia ferropénica⁷. El índice de TfR/ferritina < 1 sugiere ATC y un índice mayor de 2 una anemia ferropénica o la combinación de ambas (fig. 2). Además, los niveles de eritropoyetina estarán descendidos en la ATC.

Hay casos en los que no se puede diferenciar la ATC de la ferropénica sólo con el estudio del perfil ferrocínético, por

lo que la historia de enfermedad inflamatoria activa y la no evidencia de datos de sangrado son orientativas de ATC.

Anemia macrocítica

En la AR, las causas principales son la anemia megaloblástica debida al déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂ o bien secundaria a fármacos, principalmente metotrexato o azatioprina. Otras etiologías frecuentes son el alcohol, la enfermedad hepática o el hipotiroidismo. Entre las causas graves, se engloban los síndromes mielodisplásicos y la leucemia aguda (fig. 3). La anemia macrocítica es menos frecuente en la población general que en la AR, lo que podría ser explicado por la asociación entre trastornos autoinmunes y la AR como el hipotiroidismo o la anemia perniciosas⁸.

Anemia hemolítica

Es poco frecuente. Generalmente es Coombs positivo, extra-corporcular y generada por anticuerpos calientes de tipo IgG. En la AR las causas más frecuentes son la propia enfermedad, infecciones o procesos paraneoplásicos. También los fármacos como los AINE pueden a veces inducir anemia hemolítica autoinmune. Esta anemia es grave, ha de ser tratada

con la interrupción del medicamento, si procede, y el uso de glucocorticoides (fig. 1). Se suele acompañar de hiperbilirrubinemia, lactatodeshidrogenasa (LDH) aumentada y disminución de la haptoglobina, pudiendo ser normo o macrocítica.

Anemia e hipoplasia de la médula ósea

Es una complicación rara en la AR, pero grave. Puede ser observada en el síndrome de Felty, en el fallo renal y también como resultado de la acción de los inmunosupresores en la médula ósea tales como ciclofosfamida y azatioprina o de otros fármacos como las sales de oro o D-penicilamina.

Cuando la aplasia se produce sólo en la serie roja, encontraremos en la sangre periférica una anemia normocítica normocrómica intensa, con un recuento de reticulocitos muy bajo (fig. 3). Las posibles etiologías son la autoinmune, la producida por inmunosupresores y por parvovirus.

Tratamiento de la anemia en la artritis reumatoide

El tratamiento debe estar dirigido contra la causa que provoca la anemia en el enfermo con AR (fig. 1).

Los pacientes con ATC moderada que no produce síntomas no requieren tratamiento específico, sólo el de la enfermedad, con agentes modificadores de la misma y glucocorticoides. Cuando esta anemia es mayor y produce síntomas que limitan la calidad de vida o complica otras enfermedades del paciente, y no se corrige con el ajuste del tratamiento inmunosupresor se puede valorar el uso de eritropoyetina⁹. Se ha propuesto que puede ser útil la medición de los niveles de eritropoyetina para indicar tratamiento, si estos son menores de 500 mU/ml. La dosis de eritropoyetina debe ser alta, ya que en la ATC la respuesta está disminuida. Se puede comenzar con dosis de 100-150 unidades/kg por vía subcutánea 3 veces a la semana, y los niveles de hemoglobina han de ir aumentando 0,5 g/dl cada 2 o 4 semanas. Si no se produce esta respuesta, se puede aumentar la dosis a 300 unidades/kg 3 veces a la semana. Si a las 12 semanas no se obtiene respuesta, se debe suspender el tratamiento.

Es importante no olvidar administrar suplementos con hierro de forma simultánea al tratamiento con eritropoyetina, para mantener una saturación de transferrina mayor del 20% y unos niveles de ferritina mayores de 100 ng/ml. Debido a la acción de hepcidina, la absorción intestinal estará disminuida, y a veces será necesario administrar el hierro de forma intravenosa. En algunos casos graves, en los que no

responden a las primeras líneas de tratamiento, será necesaria la transfusión de sangre.

Los déficits de vitamina B₁₂ o ácido fólico deben ser corregidos mediante la administración exógena de los mismos.

Si se documenta ferropenia, deben ser administrados suplementos de hierro por vía oral, en forma de sulfato ferroso. Si el paciente presenta intolerancia digestiva al mismo, se puede cambiar a otra presentación, y si persisten los efectos secundarios, utilizar hierro intramuscular o intravenoso¹⁰.

La hemólisis ha de tratarse con dosis de 1 mg/kg de glucocorticoides y, si no encontramos respuesta en unas 2 semanas, añadir otro inmunosupresor como azatioprina.

Si sospechamos que alguno de los tratamientos inmunosupresores del paciente con AR puede estar causando anemia, se reducirá la dosis o será suspendido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Rajapakse CN, Holt PJ, Perera B. Diagnosis of true iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1980;39:596-8.
2. ● Swaak A. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis: aspects of prevalence, outcome, diagnosis, and the effect of treatment on disease activity. *J Rheumatol.* 2006;33:1467.
3. ● Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood.* 1992;80:1639.
4. Abdel-Khalek MA, El-Barbary AM, Essa SA, Ghobashi AS. Serum hepcidin: a direct link between anemia of inflammation and coronary artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(10):2153-9.
5. van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Veegt F, Laarakkers CM, van Riel PL, van Ede AE, et al. Heparin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3672-80.
6. ●● Nielsen OJ, Andersen LS, Ludwigsen E, Bouchelouche P, Hansen TM, Birgens H, et al. Anaemia of rheumatoid arthritis: serum erythropoietin concentrations and red cell distribution width in relation to iron status. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:349-53.
7. Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol.* 2003;25:353-6.
8. ● Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C, et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J.* 2011;87(1031):596-600.
9. ●● Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Möller B. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:2430-6.
10. Chen WS, Liu CY, Lee HT, Tsai K, Lin YC, Tarnng DC, et al. Effects of intravenous iron saccharate on improving severe anemia in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2012;31(3):469-77.