

Tratamiento de la anemia inflamatoria

Treatment of inflammatory anemia.

María de Cruz Cardoso-Reyes,¹ Lizbeth Morales-Castillejos²

Resumen

ANTECEDENTES: La anemia en la enfermedad crónica es el segundo tipo de anemia con mayor prevalencia en todo el mundo y el primer tipo en pacientes hospitalizados.

METODOLOGÍA: Se realizó la revisión con base en la metodología *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) en bases de datos EBSCO, APAsycnet, ERIC, Redalyc, Scielo, Science Direct, PubMed, BVS Medline y SCOPUS. Se incluyeron las palabras claves obtenidas del DeCS (*Health Sciences Descriptors*) y del MeSH (*Medical Subject Headings*): *anemia, enfermedad crónica, inflamación y chronic disease*, con los operadores booleanos OR y AND, de 2015 a 2020.

RESULTADOS: Se obtuvieron 2161 artículos, de los que se realizó la primera reducción a 506 estudios bajo los elementos de título y resumen, posteriormente la segunda reducción en la etapa de elegibilidad a 127 artículos y finalmente en la última etapa se incluyeron 19 artículos. Los tratamientos encontrados en estos estudios fueron: suplemento de hierro, eritropoyetina, inhibidores de la prolil-hidroxilasa (PHI), transfusión, inhibidores de hepcidina, agentes antiactivina y pentoxifilina.

CONCLUSIONES: De acuerdo con los estudios analizados, el tratamiento más efectivo es la inhibición de producción y actividad de la hepcidina, así como la terapia con conjugados de transferrina.

PALABRAS CLAVE: Anemia; inflamación; enfermedad crónica; DeCs; MeSH.

Abstract

BACKGROUND: Anemia in chronic disease is the second type of anemia with the highest prevalence worldwide and the first type in hospitalized patients.

METHODOLOGY: It was made a review based on the methodology Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) in databases EBSCO, APAsycnet, ERIC, Redalyc, Scielo, Science Direct, PubMed, BVS Medline and SCOPUS. Key words obtained from DeCS (*Health Sciences Descriptors*) and MeSH (*Medical Subject Headings*) included were: *anemia, chronic disease and inflammation*, with the boolean operators OR and AND, from 2015 to 2020.

RESULTS: A total of 2161 articles were obtained, of which the first reduction was made to 506 studies under the title and abstract elements, later the second reduction in the eligibility stage to 127 articles and finally in the last stage 19 articles were included. The treatments found in these studies were: iron supplement, erythropoietin, prolyl-hydroxylase inhibitors (PHI), transfusion, hepcidin inhibitors, antiactivin agents and pentoxifylline.

CONCLUSIONS: According to the studies analyzed, the most effective treatment is the inhibition of hepcidin production and activity, as well as therapy with transferrin conjugates.

KEYWORDS: Anemia; Inflammation; Chronic disease; DeCs; MeSH.

¹ Estudiante de Maestría en Nutrición Clínica, Universidad Autónoma Popular del Estado de Puebla, Puebla, México.

² Profesor investigador, Universidad de Puebla, Puebla, México.

Recibido: enero 2021

Aceptado: marzo 2021

Correspondencia

María de Cruz Cardoso Reyes
carey-7@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Cardoso-Reyes MC, Morales-Castillejos L. Tratamiento de la anemia inflamatoria. Hematol Méx. 2021; 22 (1): 9-17.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i1.4879

ANTECEDENTES

La anemia en la enfermedad crónica es el segundo tipo de anemia con mayor prevalencia en todo el mundo, además de ser la afección anémica más detectada en pacientes con padecimientos crónicos y en pacientes hospitalizados, caracterizada por la producción disminuida de eritrocitos relacionados con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva y algunos cánceres, aunque estos últimos a menudo se complican por otros mecanismos iatrogénicos y específicos de la enfermedad.^{1,2,3} Otros padecimientos menos estudiados incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial pulmonar, obesidad, enfermedad hepática crónica y aterosclerosis avanzada con sus secuelas de enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular.^{3,4}

Debido a esta diversidad de procesos que acompañan a este tipo de anemia se ha sugerido modificar la nomenclatura de *anemia de la enfermedad crónica* por una denominación más amplia, como *anemia inflamatoria*.⁵

La anemia inflamatoria es directa e independientemente parte de los efectos de una deficiente y disminuida calidad de vida y, a pesar de su frecuencia y efecto significativo en la morbilidad y mortalidad, la fisiopatología de la anemia inflamatoria no se ha logrado comprender por completo y las terapias existentes efectivas son escasas.⁵⁻⁸ El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de la bibliografía para analizar los diferentes tratamientos prescritos en la anemia inflamatoria.

Definición de anemia de la inflamación

La anemia inflamatoria se distingue por ser un normocrómico normocítico leve. Anemia con

hemoglobina de 8 a 10 g/dL, con marcadores inflamatorios elevados, bajas concentraciones de hierro (Fe) sérico, disminución de la saturación de transferrina, disminución de sideroblastos en médula ósea e incremento de Fe en el sistema retículo endotelial. En el contexto de la inflamación crónica la anemia inflamatoria puede ser difícil de diferenciar de la anemia por deficiencia de hierro.^{5,6,9}

El complejo mecanismo que produce la anemia incluye disminución en la producción de eritropoyetina (EPO), una respuesta disminuida de los precursores eritroides de la médula ósea a la eritropoyetina y concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios, siendo en definitiva una eritropoyesis restrictiva en Fe.^{6,7}

Fisiopatología de la anemia inflamatoria

La fisiopatología de la anemia inflamatoria se considera multifactorial; entre los factores que pueden considerarse se encuentran:

Incorporación defectuosa de hierro (Fe) en eritrocitos en desarrollo

La hepcidina tiene un papel importante en la homeostasia del Fe, por tanto, los cambios en las concentraciones de ésta son clave para la aparición de la anemia inflamatoria. El aumento de las concentraciones de hepcidina provoca la retención de hierro en los macrófagos y enterocitos, es decir, hay existencia de Fe en el organismo; sin embargo, existe disminución de utilización de Fe que no pasa al plasma ni a los precursores de la serie roja, que tiene como consecuencia disminución del Fe plasmático (hiposidiremia) y falta de utilización de éste por los precursores eritroides, lo que tendrá efecto directo en la eritropoyesis.^{5,6,8,10}

Falta de respuesta de eritropoyetina a anemia y disminución de la sensibilidad de los precursores eritrocitarios a eritropoyetina

La eritropoyetina se produce en los riñones y cuando existe un proceso inflamatorio, ya sea agudo o crónico, la liberación de interferón γ (IFN- γ), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina (IL-1 e IL-6) producirá una regulación negativa de la producción de eritropoyetina en los riñones. La respuesta de progenitores eritroides será inversamente proporcional a la cantidad de citocinas.^{5,6,11,12}

Disminución de la supervivencia de eritrocitos

Está mediada por citocinas, principalmente por IFN- γ , éstas provocarán una alteración en la proliferación de precursores eritroides, así como la disminución de expresión de receptores de eritropoyetina en precursores eritroides como la síntesis de eritropoyetina; asimismo, inducirán la formación de radicales libres por macrófagos que occasionarán daños a los eritrocitos.^{5,6,12,13}

El anemia inflamatoria es consecuencia de la alteración del metabolismo del hierro, resultante de la modulación inmunitaria de una enfermedad crónica en la que mediadores inmunitarios, como IL-1 e IL-6 y posiblemente otras citocinas implicadas en la defensa del huésped, conducen a hipoferrémia inducida por hepcidina, lo que resulta en secuestro del hierro dentro del sistema reticuloendotelial, lo que a su vez disminuye la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.^{5,6,8,10,11}

MÉTODO

Se realizó la revisión con base en la metodología *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA),^{14,15} en bases de datos EBSCO, APAsyncnet, ERIC, Redalyc, Scielo, Science Direct, Pub Med, BVS Medline y SCO-

PUS. Se incluyeron las palabras clave obtenidas del DeCS (*Health Sciences Descriptors*) y del MeSH (*Medical Subject Headings*): *anemia, enfermedad crónica, inflamación* y *chronic disease*, con los operadores booleanos OR y AND, de 2015 a 2020.

Se consideraron criterios de inclusión para la primera selección que los artículos fueran ensayos clínicos con distribución al azar, con intervenciones de tratamientos médico-nutricionales en enfermedades crónicas con anemia o que hicieran recomendaciones de tratamientos y otras revisiones sistemáticas con las variables, publicados entre enero de 2015 y julio de 2020.

Una vez descartados los artículos que no cumplían con los criterios de búsqueda, las investigadoras realizaron una segunda selección de forma manual de los artículos por título, resumen, duplicados y posteriormente se analizaron los textos completos que se sometieron a una evaluación de calidad bajos ítems unificados por consenso. Se logró la concordancia entre observadores considerada excelente (índice kappa = 1.0).

RESULTADOS

De acuerdo con las estrategias implementadas, se logró obtener un total de 2161 artículos, de los que se realizó la primera reducción a 506 estudios, bajo los elementos de título y resumen; posteriormente la segunda reducción en la etapa de elegibilidad a 127 artículos y finalmente en la última etapa se incluyeron 19 artículos. **Figura 1**

En todas las etapas del proceso de selección se realizó la evaluación de calidad manual de los 19 artículos utilizados de acuerdo con los lineamientos PRISMA, en los que incluye: título, resumen, introducción, objetivos, métodos, criterios de elegibilidad, fuentes de información, búsqueda, selección de estudios, método de

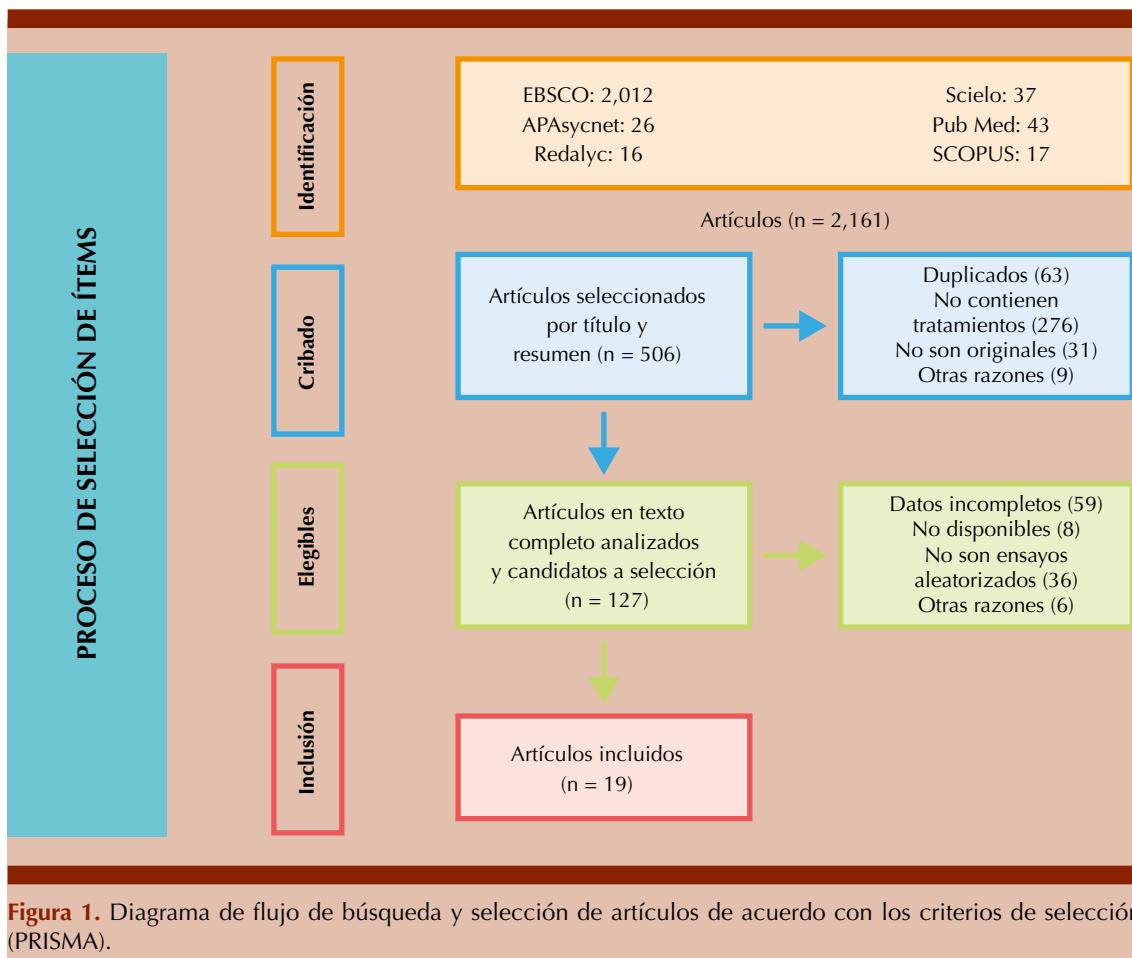


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos de acuerdo con los criterios de selección (PRISMA).

recopilación de datos, ítems de los datos, riesgo de sesgo en los estudios individuales, medidas de resumen, método de análisis previsto, riesgos de sesgo entre los estudios, análisis adicionales, resultados, característica de los estudios, riesgo de sesgo en los estudios, resultados de los estudios individuales, síntesis de los resultados, discusión, limitaciones, conclusiones y financiación. El 70% de los estudios utilizados en esta revisión cumplían con el 96% de los ítems mencionados.

Tratamientos encontrados en los estudios seleccionados

El tratamiento más efectivo contra la anemia inflamatoria crónica se basa en la corrección del

proceso inflamatorio subyacente que está asociado con ella y el alcance de las deficiencias de factores hematopoyéticos básicos; 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.^{1,16,17} Las razones para corregir la anemia tienen como principal objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes debido a los efectos nocivos de ésta en el sistema cardiovascular y a la disminución del transporte de oxígeno a los tejidos.⁵

Aunque aún no se ha definido el tratamiento exacto de esta enfermedad, todavía se están

adoptando dos direcciones de acción para tratar este tipo de anemia: silenciar la enfermedad y deficiencias complementarias.

En la mayoría de los casos hay un enlace entre los siguientes mecanismos: la producción reducida de GR (por invasión tumoral de la médula ósea), el efecto de los medicamentos citotóxicos (quimioterapia, radiaciones), la existencia de las citocinas inflamatorias que inhiben la síntesis de la eritropoyetina, hemofagocitosis y autoinmunidad, nutrición deficiente, descenso de GR (hemólisis o hemorragia), pero el principal es la inflamación.¹⁸

La aparición de inflamación desregula esta homeostasis y las señales proinflamatorias originadas promueven la inhibición de la absorción intestinal del hierro y el secuestro en los tejidos, desviándolo de la producción eritrocitaria. Además, la inflamación altera profundamente el patrón hepático de producción de proteínas funcionales, lo que se traduce en disminución de las cantidades circulantes de transferrina, de manera concomitante con la elevación de las de ferritina. Luego, el comportamiento descrito de las proteínas asociadas con el transporte y almacenamiento del hierro correspondería a la existencia de procesos inflamatorios crónicos antes que a estados deficitarios de hierro.¹⁹

Complementos de hierro

Por lo general, la absorción de hierro por vía oral se encuentra reducida en la anemia inflamatoria crónica, por lo que sería más eficaz administrarlo por vía parenteral; sin embargo, la terapia con hierro puede conferir algún beneficio al inhibir la formación de INF- α , además, reduce la actividad de la enfermedad articular reumatoide y de la enfermedad renal en estadio final,²⁰ la administración complementaria oral se asocia con la aparición de efectos secundarios, principalmente trastornos gastrointestinales (náuseas,

vómito, estreñimiento o diarrea), los efectos menos comunes son reacciones alérgicas cutáneas (prurito, erupción o eritema).²¹

El hierro oral más prescrito son fumarato ferroso, sulfato ferroso y gluconato que contienen forma ferrosa de hierro (33, 20 y 12% de hierro elemental, respectivamente). Debido a la combinación con vitamina C se prescribe para optimizar el tratamiento. La dosis de hierro elemental recomendada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades es de 30 mg al día para la profilaxis de la anemia inflamatoria en la enfermedad intestinal inflamatoria y de 50 a 60 mg al día para su tratamiento. Se observa la respuesta más temprana al tratamiento después de cuatro días de la primera dosis cuando la concentración de reticulocitos en la sangre comienza a aumentar (con una concentración máxima 7-10 días después del inicio del tratamiento). Al mismo tiempo, la concentración de hemoglobina se eleva 1-2 g/dL cada dos semanas.⁵ Si la terapia con hierro oral es insuficiente, la administración intravenosa en forma de hidróxido de hierro debe considerarse el complejo con sacarosa o polisacárido. La administración complementaria de vitamina B₁₂ y ácido fólico está particularmente justificada durante la terapia inmunsupresora, porque regulan los procesos hematopoyéticos, la dosis es de 1-2 g y 400 µg diarios, respectivamente, el metotrexato en pacientes con artritis reumatoide en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia se sugiere administrar suficiente hierro para mantener una concentración mínima de ferritina mayor de 100 ng/mL con un %ST mayor de 20%.^{12,22}

Eritropoyetina

En la actualidad están disponibles tres preparaciones de eritropoyetina recombinante humana en el mercado: rhEPO α y rhEPO β , que es un producto de ingeniería genética, y un derivado de la eritropoyetina humana: darbepoetina,

que tiene una vida media mucho más larga y, por tanto, requiere una administración menos frecuente que las otras dos formas, hay datos de los efectos positivos a corto plazo del tratamiento con agentes eritropoyéticos en la corrección de la anemia, así como para evitar las transfusiones sanguíneas. Está demostrado que la corrección parcial de la anemia con eritropoyetina en el paciente nefrótico mejora las condiciones clínicas y de pronóstico. La evidencia actual demuestra que una concentración de hemoglobina mayor de 11 g/dL se relaciona con mejoría en la calidad de vida.²³

Numerosos estudios clínicos han demostrado el efecto positivo de estos medicamentos en el aumento de la hemoglobina y la mejoría del bienestar entre los pacientes que reciben quimio y radioterapia.⁵

Constituye una opción terapéutica en la anemia crónica asociada con tumores, infecciones crónicas o enfermedades autoinmunitarias. La administración de eritropoyetina reduce el requerimiento transfusional y mejora la calidad de vida de estos pacientes. Las dosis prescritas varían entre 150 U/kg tres veces a la semana a 40,000 U a la semana. Las tasas de respuesta son a veces bajas, por lo que se recomienda una evaluación pretratamiento para detectar los pacientes que más se beneficiarían con esta terapéutica.¹²

Inhibidores de la prolil-hidroxilasa (PHI)

En la actualidad, está en fase de desarrollo clínico una familia de fármacos que actúan como inhibidores de la prolil-hidroxilasa

La baja presión de oxígeno expresa el factor inducible por la hipoxia (HIF), que es un factor de transcripción que regula la expresión de los genes implicados en la eritropoyesis en respuesta a los cambios en la presión parcial de oxígeno.

Se trata de una proteína heterodimérica, que a su vez tiene dos componentes: el HIF- α sensible a la hipoxia y el HIF- β , que es un componente inactivo de la propia molécula. El primero de ellos tiene a su vez tres subunidades, que se denominan como HIF-1 α , HIF-2 α e HIF-3 α .²⁴

Estas nuevas moléculas son capaces de incrementar la eritropoyesis por dos mecanismos: el primero es mediante la estabilización de las concentraciones de HIF-2 α , lo que a su vez estimula la síntesis de eritropoyetina renal y hepática, y el segundo es a través de la mejoría del metabolismo férrico, bloqueando el efecto de la hepcidina. Por tanto, los inhibidores de la prolil-hidroxilasa actúan de manera fisiológica, con los mismos mecanismos de acción con los que el organismo se adapta a la menor presión de oxígeno en altitud. Por todo ello, HIF-2 α se convierte en un importante objetivo para el tratamiento farmacológico. HIF-3 α es la subunidad con menos importancia y parece jugar un efecto inhibidor.¹³

Recientemente se ha implicado a la deficiencia de vitamina D como factor asociado con la anemia en la enfermedad renal crónica. Aparentemente la vitamina D ejerce un efecto estimulante en la eritropoyesis al suprimir la expresión de la IL-6 y IL-8; sin embargo, esta función no se observa en sujetos sanos,^{3,25} el mantenimiento adecuado de eritropoyesis es posible debido al adecuado equilibrio entre los factores de transcripción GATA-1, GATA 2; GATA-2 es sustancial durante la proliferación de hematopoyéticos inmaduros, mientras que GATA-1 mantiene antiapoptósicos, ambos funcionan en los progenitores eritroides y coordinan la diferenciación terminal en glóbulos rojos.¹³

Transfusión

La terapia transfusional es la forma más común y rápida de tratamiento de la anemia sintomática,

pero resulta un tratamiento costoso y con peligros potenciales (transmisión de enfermedades infecciosas, aloinmunización, enfermedad de injerto contra huésped), además de tratarse de un recurso limitado.¹² Debe realizarse cuando la hemoglobina es menor de 8 g/dL, sobre todo en pacientes que padecen enfermedad coronaria.¹

Inhibidores de hepcidina

El efecto insatisfactorio de los métodos anteriores en la lucha contra la anemia de las enfermedades crónicas ha llevado a la búsqueda de otras posibles formas de tratamiento de esta condición. Las mayores esperanzas se asocian actualmente con el bloqueo de la acción de la hepcidina o con la limitación de su producción hepática. Se ha observado que la heparina administrada profilácticamente a pacientes con cáncer reduce significativamente la concentración de esta proteína en el suero sanguíneo.⁵

Los inhibidores directos de hepcidina, por ejemplo anticuerpos neutralizantes, han demostrado eficacia para aumentar el hierro circulante y disponible para la eritropoyesis; recientemente han demostrado alta tolerabilidad, movilización transitoria de hierro y aumento de reticulocitos en un estudio de fase I de cáncer en pacientes con anemia. El Lexaptepid es capaz de aumentar las concentraciones de hierro y el índice de saturación de transferrina en sujetos en los que previamente ha habido incremento de hepcidina incluida la endotoxinemia.^{6,13}

Otro anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6, tocilizumab, redujo las concentraciones de hepcidina y de la anemia en ECM y artritis reumatoidea. La dorsomorfina es una molécula pequeña que inhibe la señalización de la BMP. Estudios *in vitro* mostraron que puede inhibir la BMP, HJV, IL-6, todas estimulantes de la expresión de hepcidina; por lo que se sugiere para el tratamiento de la anemia por inflamación.²⁶

Por tanto, los inhibidores de la síntesis de hepcidina a través del uso de ARN de interferencia y de oligonucleótidos antisentido como silenciadores del gen de Hpc y de la neutralización de citocinas (BMP o IL-6) y sus vías de señalización intracelular BMP6-HJV-SMAD e IL-6-STAT3 respectivamente, que estimulan su expresión.²⁷

Agentes antiactivina

Recientemente se desarrolló un antagonista de los receptores tipo IIA de la activina, denominado Sotatercept que, en un ensayo fase 1 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, demostró mejoría en los marcadores de formación ósea y disminución en los de resorción ósea, pero como efecto secundario se encontró aumento en las concentraciones de hemoglobina, así como en el recuento de reticulocitos.¹³

Otros fármacos

La pentoxifilina, derivada de la metilxantina, es un inhibidor no específico de las fosfodiesteras que, además de tener propiedades reológicas y prescribirse como tratamiento de la enfermedad vascular periférica, tiene actividad antiinflamatoria. De hecho, se ha descrito que disminuye las concentraciones de interleucina IL-6, TNF- α e IFN, por tanto, se considera un fármaco con propiedades antiinflamatorias. Se ha observado beneficio de este fármaco en enfermos renales crónicos con anemia resistente a la eritropoyetina y con reducción de citocinas inflamatorias.²⁸ El tratamiento de la anemia en hemodiálisis con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis no siempre consigue el control adecuado de ésta, lo que se relaciona con la inflamación. El efecto antiinflamatorio de la pentoxifilina puede resultar beneficioso en estos casos. No se conoce completamente el mecanismo de acción del fármaco y seguramente se realizarán estudios en un futuro cercano.⁵

Un estudio de casos y controles demostró que con la complementación de micronutrientes antioxidantes diariamente a base de cinc 30 mg, vitamina E 72 mg, ácido ascórbico 300 mg, selenio 70 µg, nicotinamida 135 mg y beta-caroteno 9 mg en pacientes embarazadas durante toda la gestación tuvieron disminución de las concentraciones de proteína C reactiva y ningún cambio en las de hemoglobina entre las semanas 20 y 32 de gestación.²⁹

CONCLUSIONES

La anemia inflamatoria sigue siendo un tipo de anemia difícil en cuanto al tratamiento, debido al complejo mecanismo patológico y a la capacidad de enfermedad subyacente para la modulación patológica multifactorial del proceso de eritropoyesis.

En presencia de inflamación y déficit de hierro, las concentraciones de hepcidina responden más a la demanda eritropoyética de hierro que a la inflamación. Esto es porque existe un bloqueo del hierro como mecanismo de defensa, con hiposideremia, hipotransferrina e hiperferritinemia, principalmente por acción de la hepcidina estimulada por la IL-6.

El tratamiento con eritropoyetina disminuye la hepcidina y permite liberar hierro de los depósitos y, a la vez, podría mejorar la absorción duodenal de hierro en forma independiente a la hepcidina, se ha prescrito la pentoxifilina que reduce la IL-6, los inhibidores de la activina.

La prevención de deficiencias alimentarias y una nutrición adecuada siguen siendo la principal forma de prevenir cualquier tipo de anemia, incluida la anemia por enfermedades crónicas.

Existe evidencia que sugiere que la vitamina D y derivados pueden suprimir a la IL-6 e IL-8.

De acuerdo con los estudios analizados, el tratamiento más efectivo es la inhibición de producción y actividad de la hepcidina, así como la terapia con conjugados de transferrina con medicamentos inmunosupresores contra el cáncer y estabilizadores HFI-2.

REFERENCIAS

1. Weiss G, Goodnough LT. Anemia de inflamación. *Blood* 2019; 133 (1): 40-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>.
2. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. El papel de la inflamación, el hierro y el estado nutricional en la anemia relacionada con el cáncer: resultados de un gran estudio observacional prospectivo. *Haematol* 2015; 100 (1): 124-132.
3. Goodnough LT, Comin-Colet J, Leal-Noval S, et al. Manejo de la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. *Soy J Hematol* 2017; 92 (1): 88-93.
4. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluación y manejo de la anemia en ancianos. *Soy J Hematol* 2014; 89 (1): 88-96.
5. Feldman L, Najle R, Rivero MA, Rodríguez EM, et al. Anemia inflamatoria: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017; 51 (3): 361-74.
6. Langer AL, Ginzburg YZ. Role of hepcidin-ferroportin axis in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of anemia of chronic inflammation. *Hemodial Int* 2017; 21: S37-S46. doi: 10.1111/hdi.12543.
7. Martínez-Castelao A, Cases A, Torre Carballada A, Torralba A, et al, investigators of the ACERCA Study Group. Clinical impact of the ERBP Working Group 2010 Recommendations for the anemia management in chronic kidney disease not on dialysis: ACERCA study. *Nefrol* 2015; 35 (2):179-188.
8. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrol* 2018; 38 (1): 8-12.
9. 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. *Rev Hematol Mex* 2018; 19 (3): 123-132.
10. Villarroel P, Arredondo M, Olivares M. Anemia de las enfermedades crónicas asociada a obesidad: papel de la hepcidina como mediador central. *Rev Med Chile* 2013; 141: 887-894.
11. Carlini RGB, Campistrús MN, Andrade L, Blancod C, et al. Recomendaciones para el estudio y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Actualización mayo 2017. *Nefrol Latinoam* 2017; 14 (3): 85-116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefrol.2017.09.002>.
12. Zerga, ME. Anemia de los trastornos crónicos. *Hematol* 2004; 8 (2): 45-55.

13. López-Gómez JM, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrol* 2016; 36 (3): 232-236.
14. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Medicina Clínica* 2010; 135 (11): 507-511. doi. 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
15. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.025>.
16. Fortún A, Gort O, Campo MC. Causas de anemia y relación de la hemoglobina con la edad en una población geriátrica. *Rev. Cienc Méd de Pinar del Río* 2018; 22 (4): 689-696.
17. McAllister J, Li Z, Liu J, Simonsmeier U. Erythropoietin dose optimization for anemia in chronic kidney disease using recursive zone model predictive control. *IEEE Trans on cont syst technol* 2019; 27 (3): 1181-1193.
18. Terry NR, Mendoza CA, Meneses Y. Evaluación el síndrome anémico en el adulto mayor. *Medisur* 2019; 17 (4).
19. Travieso LC, Denis R, Alonso C, Dalas M, et al. La anemia asociada a la enfermedad renal crónica. *Rev Cub de Aliment y Nutric* 2027; 27 (2): 288-301.
20. 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. *Rev Hematol Mex* 2018; 19 (3): 123-132.
21. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22 (5): 1198-1208. doi. 10.1097/MIB.0000000000000648.
22. Wicinski M, Liczner G, Cadelski K, Kołnierzak T, et al. Anemia of chronic diseases: wider diagnostics better. *Nutr* 2020; 12: 1784. doi. 10.3390/nu12061784Treatment?
23. Amador-Medina LF. Anemia en enfermedad renal crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014; 52 (6): 660-5.
24. López-Gómez JM, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrol* 2016; 36 (3): 232-236.
25. Peralta R, Gamarra F, Gómez MN, Vaesken J, et al. Características clínicas de la anemia en la enfermedad renal crónica de pacientes del Hospital Nacional en 2018. *Rev Virtual Soc Parag Med Int* 2019; 6 (1): 11-20. doi.10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06(01)11-020.
26. Guenter-Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2019; 133 (1): 40-50. doi. 10.1182/blood-2018-06-856500.
27. Villarroel P, Arredondo M, Olivares M. Hepcidin as a central mediator of anemia of chronic diseases associated with obesity. *Rev Med Chile* 2013; 14 (1): 887-894.
28. Mora-Gutiérrez JM, Ferrer-Nadal A, García-Fernández N. Efecto de la pentoxifilina en la anemia de pacientes en hemodiálisis: estudio retrospectivo observacional de casos y controles. *Nefrol* 2013; 33 (4): 524-3. doi. 10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11654.
29. Echandía CA, Aguilar de Plata C, Arbeláez A, Heverry I, et al. Efecto de la complementación con micronutrientes antioxidantes durante la gestación sobre indicadores maternos de obesidad, inflamación y anemia. *Rev Gastro* 2015; 17 (1): 19-24.