

Anemia

La entidad incierta en insuficiencia cardíaca

Valentina M. Bichara*

Introducción

Entre el 30% y el 60% de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) son reinternados al cabo de 3 a 6 meses del alta. A pesar de que parecen responder bien a la terapéutica indicada, las tasas de muerte y de rehospitalización exceden el 35% a los 60 días del alta¹, debido a diversos factores vinculados a la misma entre los que la anemia juega un importante rol, y éste será el tema a desarrollar.

La enfermedad renal crónica (ERC) y la ICC coexisten en un gran número de pacientes. Es bien conocida la importancia clínica, ya que los pacientes con ERC e ICC presentan mayor número de eventos adversos y rehospitalizaciones².

El síndrome de anemia cardiorrenal hace referencia a la presencia simultánea de anemia, de ICC y de ERC, constituyendo un triángulo patológico con un impacto adverso en la morbilidad y en la mortalidad³. La prevalencia de anemia estimada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa con ICC es del 20% al 40%^{4,5}.

La anemia, debida a disfunción renal por déficit relativo de eritropoyetina, genera una circulación compensadora hiperdinámica y una hipertrofia ventricular excéntrica (dos veces más frecuente que la concéntrica) en la insuficiencia renal crónica. A su vez, la ICC puede exacerbar la disfunción renal⁶.

En realidad, este cuadro ratifica que la ICC es una enfermedad sistémica y que su abordaje debe ser amplio y multidisciplinario.

La anemia es común en pacientes con ICC, usualmente, normocítica-normocrómica y asociada a distintos factores⁷.

La reducción en los niveles de hemoglobina en pacientes con ICC se asocia con incrementos en el riesgo de hospitalización y todas las causas de mortalidad^{8,9}. Los mecanismos potenciales ligados a la anemia incrementan

el riesgo de muerte en la ICC y estarían en relación con cambios en la estructura, función cardíaca y activación del sistema neurohormonal¹⁰. La anemia genera sin dudas disminución de la capacidad funcional y tiene además valor pronóstico. Valores menores de hemoglobina se asocian a mayor mortalidad alejada. Horwich y col.¹¹, en una cohorte de 1061 pacientes en clase funcional (CF) III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), encuentran una mortalidad creciente, siendo la hemoglobina un predictor independiente de mayor mortalidad, con un 13% de aumento por cada disminución de 1 g/dL.

Prevalencia de anemia en insuficiencia cardíaca

La presencia de anemia en pacientes con ICC y baja fracción de eyección se encuentra entre el 4% y 61% (media 18%)¹², siendo un inconveniente valorar los datos poblacionales; ya que no se han empleado puntos de corte uniformes para definir la anemia. *The World Heart Organization* define anemia como la concentración de hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres¹³, mientras que *The National Kidney Foundation* define anemia con valores de hemoglobina < 12 g/dL en hombres y mujeres posmenopausicas¹⁰.

Muchos estudios indican que la prevalencia de anemia está incrementada en pacientes con ICC y mayor número de co-morbilidades como insuficiencia renal, edad e ICC avanzadas (rango 30%-60%), comparado con pacientes ambulatorios con menos síntomas (rango 4%-23%)^{14,15}. Está claro que al incrementarse la CF la prevalencia de anemia aumenta, yendo del 9% al 79% de CF I a IV¹⁶. Debe tenerse en cuenta que los valores bajos de hemoglobina en las mujeres son casi dos veces más frecuentes que en el hombre¹⁷. La diferencia de sexos debería tenerse en cuenta a la hora de definir la prevalencia de la anemia: el

* Médica Cardióloga.
Hospital Centro de Salud. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Correspondencia: Dra. Valentina M. Bichara
Junín 531. CP: 4000. Tucumán. República Argentina.
E-mail: valentinabichara@hotmail.com

Recibido: 16/02/2009
Aceptado: 06/05/2009

valor de corte para la anemia en mujeres posmenopáusicas debe ser igual al de los hombres; con el valor de corte menor para mujeres, la verdadera prevalencia en las mujeres puede infraestimarse. Pero, la prevalencia debería ajustarse también por la edad: las mujeres son mayores que los hombres. Esto puede sobreestimar la diferencia¹⁸.

Etiología y causas probables

La causa de la anemia es desconocida en una gran mayoría de los pacientes que la padecen. Y constituye, además, una entidad rodeada de incógnitas sobre todo en lo concerniente a su patogenia y su importancia evolutiva en la ICC. Un terreno en el que todavía la opinión suele predominar sobre las pruebas científicas¹⁹.

Múltiples etiologías han sido propuestas para la anemia en la ICC. Estas incluyen sangrado oculto del tracto gastrointestinal en relación al consumo de aspirina, hemodilución, inhibición en la síntesis de eritropoyetina (posiblemente asociada al consumo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o bloqueantes de los receptores de la angiotensina) y deficiencia de hierro como consecuencia de la anorexia²⁰.

La eritropoyetina producida principalmente por el riñón es el componente principal en la regulación del sistema de producción de la masa eritrocitaria, manteniendo así la homeostasis del mismo y el aporte de oxígeno tisular²¹. También, previene la muerte celular programada de las células progenitoras eritrocitarias, estimulando su producción, maduración y diferenciación terminal. Cualquier anomalía en la producción de eritropoyetina resulta en anemia²².

La insuficiencia renal es una co-morbilidad frecuente en pacientes con ICC, incrementando el riesgo de anemia. En pacientes con insuficiencia renal crónica sin ICC (definida como frecuencia de filtrado glomerular < 60 ml/min), la anemia se asocia con menor producción de eritropoyetina y disminución progresiva en los valores de hemoglobina²³. Es probable que exista una interacción compleja entre el deterioro cardíaco, la activación neurohumoral e inflamatoria y la disfunción renal.

La principal causa de anemia es el fallo renal generado por la función cardíaca deteriorada, con reducido gasto cardíaco y vasoconstricción renal que lleva a la isquemia renal prolongada. Ante el fallo renal disminuye la producción de eritropoyetina²⁴.

Sorprende encontrar que tratamientos que mejoran la calidad de vida y disminuyen la mortalidad en la ICC, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y carvedilol, pueden exacerbar la anemia²⁵.

El sistema renina-angiotensina juega un rol importante en la regulación del volumen plasmático y el volumen de los eritrocitos. Ante la reducción del flujo sanguíneo renal, la angiotensina II incrementa la secreción de eritropoyetina, observándose en pacientes con ICC un incremento en los niveles plasmáticos de la misma en proporción a la

activación del sistema renina-angiotensina²⁶.

De esta forma, los IECA disminuyen la producción de eritropoyetina y los niveles de hemoglobina. Pequeños estudios indican que, si bien esta disminución sería pequeña, es estadísticamente significativa^{27,28}.

Usualmente, la anemia suele ser normocítica y normocrómica, asociada con deterioro cardíaco y de la función renal y peor pronóstico. En pequeños estudios, el tratamiento de la anemia con proteínas estimulantes de la eritropoyesis mejoró los síntomas y la tolerancia al ejercicio^{7,29}. Witte y col.³⁰ demostraron deficiencia de hierro, folatos y vitamina B12 en un tercio de los pacientes. Otros factores estarían involucrados en el mecanismo de la anemia en la ICC.

La deficiencia de hierro se observó en un 21 % de pacientes anémicos con ICC³¹. En un estudio de Nanas y col.³² en pacientes con ICC congestiva, luego de ser compensados, del total de 37 pacientes 27 (73%) presentaron deficiencia de hierro como causa de anemia, 2 pacientes sufrieron anemia por hemodilución y uno presentó anemia inducida por drogas.

La anemia también se encuentra asociada con la pérdida del índice de masa corporal, siendo la caquexia cardíaca un factor de riesgo para la misma. Los niveles de citoquinas proinflamatorias se encuentran aumentados en pacientes con caquexia e ICC, lo cual contribuye al desarrollo de anemia por distintos mecanismos. El factor de necrosis tumoral alfa, interleukina-1 e interleukina-6 interfieren en múltiples aspectos de la eritropoyesis y reducen la viabilidad del hierro para la síntesis de los eritrocitos^{33,34}.

Otra causa corresponde a la activación del sistema inmunológico, el cual reacciona sobre los glóbulos rojos durante la infección aguda, evitando la utilización de hierro por agentes patógenos, siendo deletéreo en forma crónica³⁵.

Se presume que muchos pacientes con ICC presentan anemia por reducción de la eritropoyesis y disminución de eritrocitos. Esta presunción puede resultar incorrecta, ya que quizás una gran mayoría de los pacientes presenta expansión del volumen plasmático con signos y síntomas de congestión, siendo en estos casos la hemodilución la causa de anemia crónica³⁶. En estos pacientes, el tratamiento con eritropoyetina incrementa la masa eritrocitaria, aumentando el volumen sanguíneo, con posibles consecuencias adversas. Por lo cual, es posible que un tratamiento intensivo con diuréticos reduzca el volumen plasmático con corrección de la anemia³⁷.

La hemodilución es frecuente en los pacientes con ICC como causa de anemia, y se observó que en ellos, el pronóstico es igual o peor comparado con pacientes con verdadera anemia, ya que el estado de congestión genera progresión de la falla cardíaca³⁸.

Consecuencias fisiopatológicas

La reducción severa de la hemoglobina (4-5 g/dL) está asociada con la retención de sodio y agua, la reducción

del flujo sanguíneo renal y la activación del sistema neurohumoral, contribuyendo a la progresión de la ICC³⁹.

La expansión del volumen intracelular causa hemodilución y menor concentración de hemoglobina. El incremento del volumen plasmático causa dilatación ventricular, con lo cual aumenta el estrés parietal y puede generar taquicardia. Hay hipertrofia ventricular izquierda que lleva a la muerte celular⁸.

Algunos investigadores reportaron asociación entre anemia y deterioro de la CF (NYHA). Kalra y col.⁴⁰ reportaron una relación lineal entre los valores de hemoglobina y consumo pico de oxígeno en pacientes anémicos con ICC y hemoglobina < 13 g/dL.

Los cambios hemodinámicos compensatorios que resultan de la anemia, por la reducida liberación y utilización del oxígeno, como el aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto resultan en mayor isquemia miocárdica, mayor hipertrofia y mayor dilatación del ventrículo izquierdo e ICC⁶.

Muchos efectos de la eritropoyetina resultan beneficiosos: antiaapoptótico, miogénico, entre otros. Pero muchos otros, como sus efectos protrombóticos y la activación plaquetaria, resultan dañinos⁴¹.

Tratamiento

En el tratamiento de la anemia en los pacientes que se presentan con síndrome de anemia cardiorenal, es determinante para el pronóstico lograr niveles de hemoglobina seguros con la terapia farmacológica. No hay todavía un consenso suficiente acerca de los valores óptimos de hemoglobina y hematocrito que se deben alcanzar y mantener. Hay valores de hemoglobina que no se consideran dañinos en sujetos normales, pero sí en la ICC⁴². Hay que tener en cuenta que el aumento del hematocrito por encima de los valores normales empeora el pronóstico. Los estudios disponibles apuntan a que un hematocrito del 35%-36% y una hemoglobina de aproximadamente 12 g/dL serían seguros⁸.

Aún no es bien conocido el impacto de la corrección o normalización de la anemia sobre la morbilidad y la mortalidad en la población de pacientes con ICC. En lo que refiere a calidad de vida, tolerancia al ejercicio y síntomas, los datos aun son controversiales⁴³.

La transfusión sanguínea fue considerada durante años una estrategia beneficiosa y la de menor riesgo en el tratamiento de la anemia. A partir de 1980, este pensamiento comienza a cambiar al conocer la relación transfusión-infecciones, principalmente, por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Otros efectos son la depresión del sistema inmunológico⁴⁴. Por lo cual, en la actualidad su uso en pacientes con ICC genera controversias. De acuerdo con las guías del *American College of Physicians* y de la *American Society of Anesthesiology*, la transfusión está indicada en pacientes sin factores de riesgo para enfermedad cardíaca, con niveles de hemoglobina de 6-8 g/dL⁴⁵. Dado los riesgos de la transfusión, quizás se encuentran

beneficios en el tratamiento agudo de la anemia severa, no siendo una estrategia de tratamiento viable a largo plazo en pacientes con anemia crónica e ICC.

A partir de 1988, *The Food and Drug Administration* (FDA) aprueba el uso de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal avanzada⁸.

Aunque los niveles de eritropoyetina en pacientes anémicos con ICC son moderadamente elevados, el incremento es menor que el observado en otras poblaciones⁴⁶. De acuerdo a ello, el suplemento exógeno de eritropoyetina en ICC sería beneficioso. La corrección de la anemia en la ICC con eritropoyetina subcutánea al igual que en la insuficiencia renal crónica, está asociada con una mejoría de la CF (NYHA) y de la fracción de eyección, reducción en las hospitalizaciones y en el uso de dosis elevadas de diuréticos y una mejoría de la capacidad al ejercicio y de la calidad de vida⁸. Los mecanismos parecen ser obvios, el aumento de la hemoglobina incrementa la cantidad de oxígeno transportada a los tejidos y mejora la captación de radicales libres producidos por los tejidos⁵. Corregir la anemia con eritropoyetina tiene un efecto beneficioso en la disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia renal. Este efecto seguramente esta mediado por la mayor cantidad de oxígeno que llega a las células, debido a la corrección de la anemia. A nivel cardíaco, esto podría tener también mucha importancia.

El efecto de rHuEpo (epoetin β)⁸ en pacientes anémicos con falla cardíaca fue reportado por primera vez por Silverberg y col. Veintiséis pacientes anémicos con ICC (CF III-IV -NYHA- y hemoglobina 12 g/dL) fueron tratados con epoetin β subcutánea e hierro endovenoso con un seguimiento de 4-15 meses (media 7 meses). Epoetin β incrementó la hemoglobina de 10,2 a 12,1 g/dL y se asoció con mejoría de la CF (NYHA), incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y menor necesidad de furosemida oral y endovenosa.

Mancini y col.²⁹ condujeron un estudio randomizado de terapia con epoetin β en 26 pacientes con ICC y anemia (hematocrito del 35%), y aporte de suplemento oral de hierro y ácido fólico. Se asoció con incrementos significativos en la hemoglobina ($11,0 \pm 0,5$ a $14,3 \pm 1,0$ g/dL; $p=0,05$), consumo pico de oxígeno ($11,0 \pm 1,8$ a $12,7 \pm 2,8$ ml/min/kg; $p=0,05$), y la capacidad al ejercicio (590 ± 107 a 657 ± 119 segundos; $p=0,004$). El incremento en la hemoglobina fue lineal asociado con el incremento en el consumo pico de oxígeno.

La farmacodinamia y farmacocinética de darbopoetin alfa fue comparada en 33 pacientes anémicos con ICC (hemoglobina de 12,5 g/dL) y 30 sujetos sanos⁴⁷. Darbopoetin alfa fue administrado 11 meses, produciendo incrementos en los niveles de hemoglobina, sin eventos adversos relacionados con la droga. El efecto del tratamiento con darbopoetin alfa evaluó en un estudio randomizado la capacidad al ejercicio en 41 pacientes anémicos con ICC (hemoglobina 9 a 12 g/dL)⁷. El trabajo reportó efectos favorables sobre la capacidad al ejercicio y la calidad de vida comparado con placebo⁴⁸.

En el estudio CREATE (*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin beta*), se randomizó a 603 pacientes con anemia crónica (hemoglobina de 11,0 a 12,5 g/dL) relacionada con insuficiencia renal con tasa de filtrado de 15,0 a 35,0 ml por minuto, a recibir tratamiento con epoetin β con niveles de hemoglobina de 13,0 a 15,0 g/dL (grupo 1) o tratamiento solo si los niveles de hemoglobina eran de 10,5 g/dL o menos (grupo 2). Este estudio no mostró diferencias entre ambos grupos con respecto a la corrección temprana de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica para evitar eventos cardiovasculares⁴⁹.

El estudio CHOIR (*Correction of Hemoglobin and Outcome in Renal Insufficiency*) incluyó 1432 pacientes con niveles de hemoglobina basal de $10,1 \pm 0,9$ g/dL y filtrado glomerular de 27,2 ml/min/1,73m². El 33% de los pacientes tenía baja fracción de eyección que no fue reportada por los investigadores. La mitad de los pacientes fue asignada a recibir epoetin β con el objetivo de lograr una hemoglobina de 13,5 g/dL y otros a la mitad del régimen para lograr valores de 11,3 g/dL. El seguimiento se realizó durante 16 meses⁵⁰. Este estudio fue finalizado prematuramente, debido a una mayor tendencia a incrementar el riesgo de muerte o infarto en el grupo que tenía niveles más elevados de hemoglobina basales (HR 1,3 IC 95% 0,9-1,9). No hubo diferencias en la presión arterial entre ambos grupos, pero hubo mayor incidencia de trombos en el sitio de acceso vascular en el grupo con hematocrito más alto (39% vs 29%; $p=0,001$)⁵¹.

Actualmente, en un estudio de escala, el RED-HF (*Reduction of Events with Darbopoetin Alfa in Heart Failure*)⁵², están siendo evaluados los efectos de darbopoetin alfa en la morbimortalidad de 3400 pacientes con ICC. Este es un estudio diferente al CHOIR y CREATE, ya que la droga utilizada presenta una vida media plasmática prolongada y una fuerte afinidad por el receptor de la eritropoyetina⁵³. Mediante la utilización de un diseño aleatorizado y controlado con placebo, esperamos que este estudio permita consolidar esquemas de tratamiento basados en la evidencia.

The Study of Anemia in Heart Failure Trial (STAMINA-HeFT)¹⁰ es un estudio multicéntrico, randomizado doble ciego, que evaluó los efectos del tratamiento de la anemia en pacientes con ICC. Trescientos diecinueve pacientes con síntomas de ICC, fracción de eyección $< 40\%$ y valores de hemoglobina > 9 g/dL y $< 12,5$ g/dL, fueron randomizados a placebo o darbopoetin alfa. El punto final primario fue la mejoría en la prueba ergométrica y el punto final secundario fue la mejoría en la CF (NYHA) y en la calidad de vida. En los resultados de este estudio, no se observaron beneficios clínicos significativos en pacientes con ICC y anemia tratados con darbopoetin alfa. En este estudio se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal crónica, factor que contribuye a la anemia en pacientes con ICC, concluyendo que las causas de anemia son multifactoriales.

Actualmente, están en avanzado estado de desarrollo otros productos con capacidad de inducción hemopoyética,

como el agonista sintético del receptor de eritropoyetina desarrollado por Affymax, *hematide*, un péptido no relacionado con los compuestos utilizados hasta ahora y que ha demostrado inducciones eritroides prolongadas (un mes, con buena tolerancia y estabilidad a temperatura ambiente). En los pacientes portadores de ICC, las potenciales ventajas de este tipo de agentes radican no sólo en su administración oral y en la inducción de la eritropoyetina; sino también, en los beneficios involucrados en la respuesta antianémica y antihipóxica¹⁹.

Considerando el incremento en la mortalidad como consecuencia de la anemia en pacientes con ICC, como así también con enfermedad renal crónica, se han diseñado diversos estudios con proteínas estimulantes de la eritropoyesis para incrementar los niveles de hemoglobina.

Hay controversias acerca del manejo y tratamiento óptimos para la anemia en las guías de ICC. Sobre la base de los datos, se recomienda control cada 6 meses de los valores de hemoglobina en estos pacientes. En aquellos con anemia, el manejo incluye control en los valores de hierro, otras deficiencias nutricionales y estimación de la frecuencia de filtrado glomerular. En las subpoblaciones de pacientes con ICC, anemia moderada a severa (hemoglobina < 11 mg/dL) y disfunción renal moderada a severa (< 60 ml/min), las guías de la *National Kidney Foundation* recomiendan el tratamiento con eritropoyetina y suplementos de hierro⁵.

Se carece de datos de pronóstico a largo plazo en pacientes portadores de anemia con ICC con el tratamiento de eritropoyetina. En aquellos casos con grados menos severos de anemia (leve-moderada) y función renal preservada, aún no está recomendada su utilización, hasta tanto sean publicados nuevos estudios acerca de su eficacia y seguridad⁵⁴.

En el Congreso Europeo de Cardiología del año 2006, se han comunicado datos de otros dos estudios centrados en el tratamiento de la anemia en ICC con darbopoetin, con diseño doble ciego, aleatorizados y con empleo de placebo. Todos los participantes tenían una fracción de eyección $\leq 40\%$, una hemoglobina de 9-12,5 g/dL, y la ICC debía estar diagnosticada desde al menos 3 meses antes. Al analizar en conjunto a los 475 pacientes, los individuos que recibieron darbopoetin alfa incrementaron significativamente su hemoglobina; pero, si bien no presentaron más eventos adversos que el grupo placebo, tampoco tuvieron una mejora significativa en los 3 parámetros de valoración sintomáticos (CF NYHA, *Patient Global Assessment* y *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*)⁵⁵.

Algunos autores sostienen que al tratamiento con eritropoyetina debe añadirse de forma prácticamente obligatoria el hierro intravenoso, para prevenir un posible déficit de este elemento secundario al aumento de la hematopoyesis⁵⁶.

Datos recientes indican que en algunos pacientes, el déficit de hierro es el factor patogénico principal de la anemia. En estos casos, el tratamiento coadyuvante con eritropoyetina no sería necesario, tal como señalan estas

comunicaciones, que muestran mejoría de la anemia con tratamiento único con hierro⁵⁷.

En resumen, podemos concluir que se obtiene un beneficio al corregir los valores marcados de anemia (hemoglobina < 10 g/dL), pero que las correcciones por encima de este valor podrían no agregar ventajas adicionales. Es probable que los resultados de grandes estudios multicéntricos, que en la actualidad están en curso o iniciándose, nos ayuden a aclarar importantes aspectos prácticos todavía no resueltos.

Significado pronóstico de la anemia en pacientes con ICC

Cada vez es mayor la atención que se presta a la anemia en los pacientes con ICC, pues a pesar de todos los tratamientos que se han ido añadiendo, el pronóstico es ominoso⁵⁸. Varios autores confirmaron esta clara relación, tanto en lo que refiere a la mortalidad como a la incidencia de rehospitalizaciones por ICC, observándose en pacientes hospitalizados⁵⁹ y ambulatorios⁶⁰.

El estudio de Tang y col.⁶¹, determinó las características y el pronóstico a largo plazo en pacientes anémicos con ICC. En él, 6159 pacientes tuvieron un seguimiento a corto plazo (3 meses) y a largo plazo (6 meses), evaluando características clínicas, de laboratorio, demográficas y ecocardiográficas. La tasa de mortalidad fue evaluada al final del estudio. Concluyendo que los pacientes con ICC que desarrollaron anemia no son detectados o son subdiagnosticados y que la desaparición de la anemia se produjo en el 43% de los pacientes que se presentaron inicialmente con ella y no poseían mayores riesgos de mortalidad de toda causa a largo plazo. Sin embargo, la persistencia de la anemia se vio asociada a un mal pronóstico en los pacientes con ICC, comparados con aquellos que han resuelto su cuadro o no la presentaron en su evolución.

Coincidiendo con los datos de algunos estudios: Val-HeFT (*Valsartan in Heart Failure Trial*) y COMET (*Carvedilol or Metoprolol Evaluation Trial*), que muestran que pacientes con disminución en los valores de hemoglobina poseen mayor número de hospitalizaciones por falla cardíaca, aumento de la morbilidad y mortalidad⁶².

En un meta análisis que evaluó la relación entre anemia y mortalidad en ICC, la presencia de anemia estaba asociada con incremento en el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con ICC sistólica y diastólica²⁸.

El estudio SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) muestra que un bajo nivel de hemoglobina es un alto predictor de mortalidad independientemente de la disfunción renal. La prevalencia de anemia (hematocrito < 39% en hombres y 36% en mujeres) fue del 18%. La incidencia de anemia en el año siguiente fue del 11,3% en la rama enalapril y del 7,9% en la rama placebo, considerando cambios en creatinina y cambios en peso, para eliminar la confusión por efecto sobre la función renal, con dilución o caída en la producción de

eritropoyetina de 1,52, (IC 95%: 1,22-1,89)²⁷. El estudio SOLVD y otros estudios encontraron que pacientes con ICC con anemia presentan deterioro clínico, mayor riesgo de hospitalizaciones y corta sobrevida comparado con aquellos sin anemia³¹.

En el ELITE II (*Evaluation of Losartan In The Elderly II*), los valores de hemoglobina menores de 12,5 g/dL ó >16,5 g/dL se asociaron a una peor evolución alejada⁶³. En un análisis retrospectivo del Val-HeFT, se define una prevalencia de anemia del 23%. Los anémicos son más añosos, con peor función renal y signos de retención hídrica. Su peso es menor, y sus valores de BNP y PCR (proteína C reactiva) son mayores. Tanto la presencia de anemia como la caída de la hemoglobina en la internación se asocian a peor evolución alejada²⁶.

Mozaffarian y col.⁶⁰ observaron que por cada descenso del 1% en el hematocrito se producía un 3% de incremento en el riesgo de muerte, en una serie de 1130 pacientes con un seguimiento medio de 15 meses.

Kosiborod y col.⁶⁴ también observaron un aumento del 2% en la mortalidad a 1 año por cada descenso del 1% en el hematocrito y, a su vez un incremento del 2% en el riesgo de rehospitalización a 1 año por cada descenso del 1% en el hematocrito.

En otro estudio, Felker y col.⁵⁹ apreciaron en una serie de 949 pacientes un incremento del 12% en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular por cada descenso de 1 g/dL de hemoglobina plasmática, considerando como objetivo final combinado muerte y hospitalización a los 60 días.

En algunas series las cifras de hemoglobina fueron similares para las distintas clases funcionales según la NYHA, y sólo al comparar las clases I-II frente a las clases III-IV se obtuvieron diferencias significativas⁶⁵.

De acuerdo con algunos autores habría predictores de mortalidad en las mujeres, debido a la relación del sexo y la anemia. Al no haber estudios de una interacción significativa entre ambos se desconoce si la anemia tiene un efecto pernicioso en las mujeres. Como las mujeres tienen cifras de hemoglobina y hematocrito más bajas que los varones, ésta es una hipótesis que merece atención⁸.

En un estudio al evaluar el significado pronóstico de los valores de hemoglobina en ICC, los autores describen la relación hallada entre valores bajos de hemoglobina y la coexistencia de diabetes sin significación estadística. También, se encontró relación entre valores plasmáticos de hemoglobina y colesterol (cuanto mayores eran las cifras de colesterol, mayores eran también las de hemoglobina).

Es posible que la desnutrición que acompaña a las situaciones avanzadas de ICC ejerza un papel en esa relación, pero no se disponen de datos suficientes que apoyen este hecho⁶⁶.

En la serie de Ezekowitz y col.³¹ en la que se incluyeron 12.065 pacientes, se apreció una relación entre diabetes y anemia de enfermedades crónicas, pero no entre diabetes y anemia de otro tipo.

En un trabajo de Horwich y col.¹¹, se comenta la posible relación entre la anemia y la desnutrición sobre la base de

la relación observada con las cifras de albúmina y el índice de masa corporal, sin ninguna referencia al colesterol. Carecen datos que indiquen si la asociación entre la anemia y el mal pronóstico de los enfermos con ICC es causal, o si la anemia es tan sólo un marcador de riesgo como puede ser la fracción de eyección. Sin embargo, parece evidente que la anemia agrava la situación clínica de los enfermos con ICC, precisando que en estos pacientes un aumento del gasto cardíaco para aportar oxígeno a los tejidos favorece la isquemia miocárdica y altera la tolerancia y capacidad al ejercicio⁴¹.

Los resultados iniciales favorables de estudios con eritropoyetina más hierro, junto con los efectos hemodinámicos perjudiciales y la posibilidad de que la anemia favorezca la isquemia miocárdica, apoyarían la posible relación causa-efecto.

Aún son necesarios estudios randomizados para aclarar el impacto de la anemia en los pacientes con ICC, debiendo ser considerada un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Conclusión

La anemia ha pasado a ocupar un plano relevante en la concepción patogénica actual de la ICC; sin embargo, se trata de una entidad rodeada de incógnitas en lo que refiere a las posibles causas y su manejo.

La prevalencia de anemia en los pacientes con ICC es elevada y su importancia clínica significativa. Sin embargo, no se han establecido aún con certeza los objetivos del tratamiento y los valores de corte de hemoglobina para esta población, lo cual hace más difícil su manejo adecuado.

Nos faltan datos para considerar el tratamiento más seguro y efectivo, esperándose estudios randomizados que avalen el uso de drogas que mejoren la calidad y expectativa de vida en esta población. Si identificamos la causa, podremos realizar un tratamiento apropiado, logrando así el manejo óptimo de cada caso en forma individual.

Referencias bibliográficas

1. Smith GL, Litchman JH, Braceen MB, et al. Renal impairment and out-comes in heart failure. Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
2. McClellan WM, Lagston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1912-9.
3. Kazory A, Ross EA. Anemia: The point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:639-47.
4. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-689.
5. Foley RN. Myocardial disease, anemia, and erythropoietin-stimulating proteins in chronic kidney disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(Suppl 3):S27-S34.
6. Thierier J. Insuficiencia cardíaca, disfunción renal y anemia: síndrome cardiorrenal. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2;4:175-186.
7. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology heart failure meeting and the American College of Cardiology: darbepoetin alfa study, ECHOS and ASCOT-BPLA. *Eur J Heart Fail* 2005;7:937-939.
8. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-1744.
9. McCullough PA, Lepor NE. Anemia: A modifiable risk factor for heart disease. Introduction. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(Suppl 3):S1-S3.
10. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(suppl 1):S182-S238.
11. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-1786.
12. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-1510.
13. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-962.
14. Yi-Da T, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: Prevalence, etiology, clinical correlates, and treatments options. *Circulation* 2006;113:2454-2461.
15. Berry C, Hogg K, Norrie J, et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart* 2005;91:907-913.
16. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1432-1438.
17. Anker S, Steinborn W. Definition, type, frequency and prognostic impact of anaemia in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;(suppl 2):217-220.
18. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005;149:391-401.
19. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardíaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol* 2007;60;8:848-60.
20. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, et al. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardiorenal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract* 2008;62:281-286.
21. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:415-425.
22. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med* 2004;43:649-659.
23. McCullough PA, Lepor NE. Piecing together the evidence on anemia: The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(suppl 3):S4-S12.
24. Macin SM, Perna ER. Anemia: ¿una comorbilidad frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca? *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2;2:66-69.
25. Jensen JD, Eiskjaer H, Bagger JP, et al. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med* 1993;233:125-130.
26. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change

- in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-1127.
27. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391-399.
 28. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: A substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004;25:1021-1028.
 29. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-299.
 30. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, et al. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004;147:924-930.
 31. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-5.
 32. Nanas JM, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advance heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2485-9.
 33. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-2059.
 34. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-1023.
 35. Komajda M, Cleland J, DiLenarda A, et al. COMET Investigators. Clinical profile and outcome of anaemic patients with chronic heart failure in the COMET trial. *Eur Heart J* 2005;25:S651.
 36. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, et al. Edema of cardiac origin: Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299-305.
 37. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-229.
 38. Tang YD, Katz S. Anemia in chronic heart failure: Prevalence, etiology, clinical correlates and treatments options. *Circulation* 2006;113:2454-2461.
 39. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002;16:87-96.
 40. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol* 2003;91:888-891.
 41. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003;59:538-548.
 42. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacologic and extracorporeal management of heart failure: A nephrologic perspective. *Circulation* 2008;117:975-83.
 43. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004;10:S1-S4.
 44. Corwin HL, Carson JL. Blood transfusion. When is more really less? *N Engl J Med* 2007;356:1667-1669.
 45. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-747.
 46. Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 2):3-8.
 47. Cleland JG, Sullivan JT, Ball S, et al. Once-monthly administration of darbepoetin alfa for the treatment of patients with chronic heart failure and anemia: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:155-161.
 48. Young JB, Anand IS, Diaz R, et al. Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED- HF) trial. Abstract. *J Cardiol Fail* 2006;355:2071-84.
 49. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. For the CREATE investigators. Normalization of hemoglobin levels in patients with kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
 50. Sing AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
 51. Smith GL, Litchman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
 52. Ghali JK, Inder SA, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008;117:526-535.
 53. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006;368:947-52.
 54. Pfeffer MA, Solomon SD, Singh AK, Ivanovich P, McMurray JJ. Uncertainty in the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6(Suppl 3):S35-S41.
 55. Coletta AP, Tin L, Loh PH, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure Meeting: TNT subgroup analysis, darbepoetin alfa, FERRIC- HF and KW-3902. *Eur J Heart Fail* 2006;8:547-9.
 56. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The cardio-renal-anemia syndrome. Correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003;60(Suppl 1S):93-102.
 57. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225-7.
 58. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
 59. Felker GM, Gattis W, Leimberguer J, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:625-8.
 60. Mozaffarian D, Nye R, Levy C. Anemia predicts mortality in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:133-9.
 61. Tang WH, Tong W, Jain A, et al. Evaluation and long term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569-76.
 62. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-27.
 63. Anker SD, Sharma R, Francis DF, et al. Hemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure with a U-shaped curve: A substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2002;23:447. Abstract.
 64. Kosiborod M, Smith G, Radford M, Foody J, Krumholz H. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003;114:112-9.
 65. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002;86:115-21.
 66. Lupon J, Urrutia A, González B, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1:48-53.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca crónica - Anemia - Insuficiencia renal