

Anemia como indicador pronóstico en insuficiencia cardíaca

Valentina M. Bichara¹

Resumen

La presencia de comorbilidades en pacientes con insuficiencia cardíaca comenzó a ser considerada en los últimos 10 años. Una de ellas, la enfermedad renal crónica, se encuentra presente en un gran número de pacientes y es bien conocida su importancia clínica, ya que su presencia en pacientes con insuficiencia cardíaca está relacionada a un mayor número de rehospitalizaciones y eventos adversos.

Otra es la anemia, considerada una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca y asociada a la presencia de enfermedad renal crónica. Algunos estudios sugieren su presencia en pacientes con fases avanzadas de la enfermedad, por lo cual se planteó si este avance sería la causa de su aparición con lo cual empeora el pronóstico. En los últimos 10 años, la anemia es motivo de cuidado por su frecuencia y condicionar un peor pronóstico funcional y vital en los pacientes. Se encuentra en el 20% de los pacientes, aproximadamente, ya que en muchos casos es una entidad subdiagnosticada; el rango de prevalencia suele ser variable según las diferentes series. Aun son necesarios mayor número de estudios para considerar el tratamiento adecuado y a qué pacientes con insuficiencia cardíaca es necesario corregir los valores de hemoglobina, no quedando claro quienes se beneficiarían con el tratamiento.

El objetivo de nuestra revisión es aportar datos acerca de esta última comorbilidad, la cual podría ser considerada un indicador en los pacientes con falla cardíaca avanzada, y la importancia del diagnóstico para actuar de manera temprana frente al avance de la enfermedad.

Insuf Card 2016; 11 (2): 68-77

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Enfermedad renal crónica - Anemia - Pronóstico - Comorbilidades - Eritropoyetina - Hierro - Inflamación

Summary

Anemia as a prognostic indicator in heart failure

The presence of comorbidities in patients with heart failure began to be considered in the last 10 years. One, chronic kidney disease, is present in a large number of patients and is well known clinical significance, since their presence in patients with heart failure is related to a greater number of hospital readmissions and adverse events.

A further is anemia, considered one of the most frequent comorbidities in patients with heart failure and associated with the presence of chronic kidney disease. Some studies suggest its presence in patients with advanced stages of the disease, which was raised whether this development would be the cause of their appearance with which worsens the prognosis. In the last 10 years, the anemia is of care for their frequency and condition worse functional and vital prognosis in patients. It is in 20% of patients, approximately, as is often underdiagnosed; the range of prevalence is usually variable according to different series. Even more studies are necessary to consider the appropriate treatment and which patients with heart failure should be corrected hemoglobin values, not being clear who would benefit from treatment.

¹ Médica cardióloga especialista en Insuficiencia Cardíaca. Centro Médico Galbermed. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina. Miembro del Comité de Insuficiencia Cardíaca de la Federación Argentina de Cardiología.

Correspondencia: Dra. Valentina Bichara.
Email: valentinabichara@hotmail.com

Recibido: 10/02/2016
Aceptado: 30/05/2016

The aim of our review is to provide information about this latter comorbidity, which could be considered an indicator in patients with advanced heart failure, and the importance of early diagnosis way to act against the advance of the disease.

Keywords: Heart failure - Chronic kidney disease - Anemia - Prognosis - Comorbidities - Erythropoietin - Iron - Inflammation

Resumo

Anemia como um indicador de prognóstico na insuficiência cardíaca

A presença de co-morbidades em pacientes com insuficiência cardíaca começou a ser considerado nos últimos 10 anos. Uma de elas, a doença renal crônica, está presente em um grande número de pacientes e é bem conhecida sua relevância clínica, já que sua presença em pacientes com insuficiência cardíaca está relacionada com um maior número de reinternações e eventos adversos.

Outra é a anemia, considerada uma das comorbidades mais frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca e associada com a presença de doença renal crônica. Alguns estudos sugerem sua presença em pacientes com estágios avançados da doença, sendo proposto, se este desenvolvimento seria a causa de sua aparência com a qual piora o prognóstico. Nos últimos 10 anos, a anemia é de cuidados para a sua frequência e determina um prior prognóstico funcional e vital em os pacientes. Encontra-se em 20% dos pacientes, aproximadamente, já que em muitos casos é uma entidade subdiagnosticada; o intervalo de prevalência é geralmente variável de acordo com a série diferente. Ainda mais estudos são necessários para considerar o tratamento adequado e quais pacientes com insuficiência cardíaca devem ser corrigidos os valores de hemoglobina, não sendo claro quem se beneficiariam com o tratamento. O objetivo de nossa revisão é fornecer informações sobre esta última co-morbidade, a qual poderia ser considerada como um indicador em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, e a importância do diagnóstico para atuar em de maneira precoce contra a progressão da doença.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca - Doença renal crônica - Anemia - Prognóstico - Co-morbidades - Eritropoietina - Ferro - Inflamação

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) y la insuficiencia cardíaca (IC) coexisten en un gran número de pacientes. Es bien conocida su importancia clínica, ya que los pacientes con ERC e IC presentan mayor número de eventos adversos y rehospitalizaciones¹. Agregándose a ello, una de las comorbidades más frecuentes en pacientes con IC, asociada a ERC en un alto porcentaje de pacientes, es la anemia²⁻⁴.

En los últimos 10 años, la anemia es motivo de atención por su frecuencia y condiciona un peor pronóstico funcional y vital al paciente. El síndrome de anemia cardiorenal hace referencia a la presencia simultánea de anemia, IC y ERC, constituyendo un triángulo patológico con un alto impacto en morbilidad y mortalidad en estos pacientes⁵ (Figura 1).

La prevalencia de comorbidades en el contexto de la IC es alta y cada una de ellas puede complicar el curso de la enfermedad, determinando el consumo de una verdadera polifarmacia. Incrementa el riesgo de nuevos eventos adversos, disminuye la calidad de vida de los pacientes e aumenta la tasa de rehospitalizaciones y mortalidad (Tabla 1)⁶.

Los mecanismos potenciales ligados a la anemia incrementan el riesgo de muerte en la IC y estarían en relación a cambios en la estructura, función cardíaca y activación

del sistema neurohormonal⁷. La anemia genera disminución en la capacidad funcional y tiene, además, valor pronóstico. Valores menores de hemoglobina se asocian a mayor mortalidad alejada. Horwich y col.⁸, en una cohorte de 1061 pacientes en clase funcional (CF) III-IV según *New York Heart Association* (NYHA), encontraron mortalidad creciente, siendo la hemoglobina un predictor independiente de mortalidad, con un 13% de aumento por cada disminución de 1 g/dL. El objetivo de esta revisión es mostrar la magnitud del problema de la anemia en la evolución de la insuficiencia cardíaca, así como los factores que se asocian a esta comorbilidad y su influencia en la progresión y el deterioro de los pacientes.

Prevalencia y etiología

La estimación de la prevalencia de la anemia depende de cuál sea su definición. Un inconveniente muy importante cuando se valoran los datos poblacionales es que no encontramos referencias uniformes para definir la anemia. Actualmente, no contamos con una exacta definición; por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera como anemia a valores de hemoglobina <12 g/dL en mujeres menstruantes y <13 g/dL en varones y en mujeres posmenopáusicas. Por otro lado, en los individuos con ERC, la *National Kidney Foundation* (NKF) define anemia con

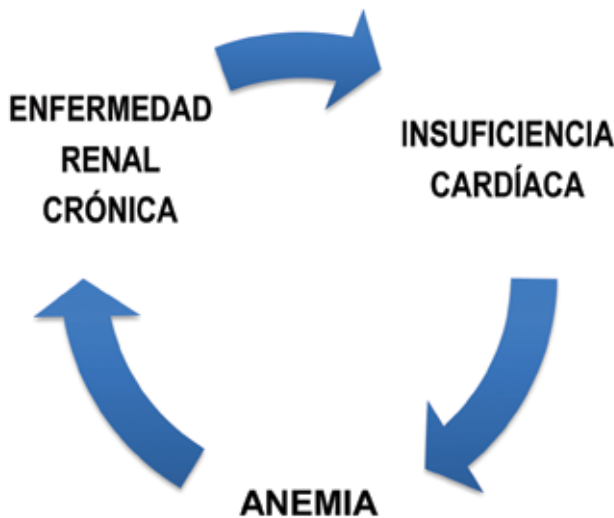


Figura 1. Círculo vicioso del síndrome de anemia cardiorenal.

Tabla 1. Comorbilidades en insuficiencia cardíaca Modificado de Yancy et al. ⁶			
Mayores de 65 años		Menores de 65 años	
Hipertensión	84,2%	Hipertensión	80,7%
Cardiopatía isquémica	71,9%	Cardiopatía isquémica	64%
Hiperlipidemia	60%	Diabetes	59,2%
Anemia	50%	Hiperlipidemia	56,9%
Diabetes	46,3%	Anemia	49,7%
Artritis	43,5%	Insuficiencia renal	45%
Insuficiencia renal	42,3%	Depresión	36,2%
EPOC	30%	Artritis	35,3%
Fibrilación auricular	28,5%	EPOC	33,4%
Alzheimer/demencia	27,6%	Asma	15,5
Enf. cerebrovascular	20%	Enf. cerebrovascular	15%

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

valores de hemoglobina <12 g/dL en hombres y mujeres posmenopáusicas⁷.

La anemia es una enfermedad sistémica y requiere de un abordaje multidisciplinario con una prevalencia entre el 10%⁹-50%¹⁰ de los pacientes. Esta amplia variabilidad depende en parte de las diferencias entre las poblaciones estudiadas, sus características y criterios utilizados^{11,12} (comorbilidades, CF según NYHA), pero sobre todo del punto de corte utilizado para la definición de anemia.

La anemia es común en pacientes con IC, en ancianos, en mujeres, en pacientes con CF NYHA III-IV, usualmente normocítica-normocrómica y asociada a distintas comorbilidades⁶ (diabetes mellitus, ERC, hipertensión arterial), así como también a mayor tiempo de hospitalización y mayor número de reingresos^{11,13}; no siendo estos individuos los que habitualmente se incluyen en los estudios multicéntricos¹⁴ (por ejemplo, en un análisis en pacientes ancianos, Wisniacki y col.¹⁵ hallaron que más de la mitad de los pacientes tenía una hemoglobinemia <12 g/dL y, de ellos, el 79,1% se encontraba en CF IV según NYHA). Muchas referencias avalan el concepto de que la prevalencia de anemia aumenta con la mayor

gravedad de la IC, pero no explican los mecanismos involucrados en esta relación^{8,15,16}.

El rango de la prevalencia de anemia en estos pacientes es amplio por ser una entidad subdiagnosticada. El Grupo para el Estudio del Significado de la Anemia en la IC (GESAIC) de la Sociedad Española de Medicina Interna, en su serie¹⁷, comprobó una alta prevalencia del 52,7%. Los ancianos están sub-representados en los grandes estudios, pero son al menos la mitad de los pacientes en el mundo real. La prevalencia de IC con función sistólica conservada o con deterioro leve como en los jóvenes, es alta. Es frecuente la prevalencia de patologías coexistentes que complican el diagnóstico y el tratamiento¹⁷.

La principal causa de la anemia, probablemente, sea el fallo renal generado por la función cardíaca deteriorada, con reducido gasto cardíaco y vasoconstricción renal, que lleva a la isquemia renal prolongada. Esto causa daño renal y disminuye la producción de eritropoyetina en los riñones. Sin embargo, no todos los pacientes con IC y anemia tienen fallo renal.

En este sentido, un concepto principal es que, desde el punto de vista cardiovascular, no hay anemia asintomática. Esto hace que la identificación de un individuo como anémico y, por tanto, susceptible de ser tratado se proyecte de manera insospechada en términos de la posible aplicación de recursos farmacológicos de alto costo¹⁶.

Fisiopatología de la anemia

La manera en que la IC y la ERC participan en la anemia, e inversamente, cómo la anemia participa en la progresión de la IC y la ERC, crean un círculo vicioso que se esquematiza en la Figura 2¹⁸. La anemia puede causar hipoxia tisular, que se acompaña de acidosis láctica, vasodilatación e hiperdinamia circulatoria. Esta vasodilatación puede producir el descenso de la presión arterial media que activa a su vez el sistema nervioso simpático, lo cual provoca vasoconstricción sistémica y renal, y activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este sistema actúa sinérgicamente con el sistema nervioso simpático en la vasoconstricción periférica y produce retención salina renal y favorece la liberación de vasopresina, que a su vez también es presora, sinérgica y causante de la retención hídrica. En grados más severos se produce disminución del flujo renal y del filtrado glomerular¹⁸.

En pacientes con IC CF III-IV según NYHA, el mayor determinante de la hipoxemia es el gasto cardíaco disminuido, en el que ocurre hipoxia tisular incluso sin anemia significativa¹⁹. En estos pacientes, la vasodilatación anémica puede estar ausente debido al predominio de la respuesta vasoconstrictora sobre el gasto cardíaco disminuido. En condiciones de anemia, el corazón se remodela y tanto el sistema nervioso simpático como el SRAA contribuyen a este remodelado.

Habida cuenta del papel trófico de la eritropoyetina (EPO) en la prevención de la apoptosis de los miocardiocitos²¹, así como en la revascularización miocárdica, un déficit

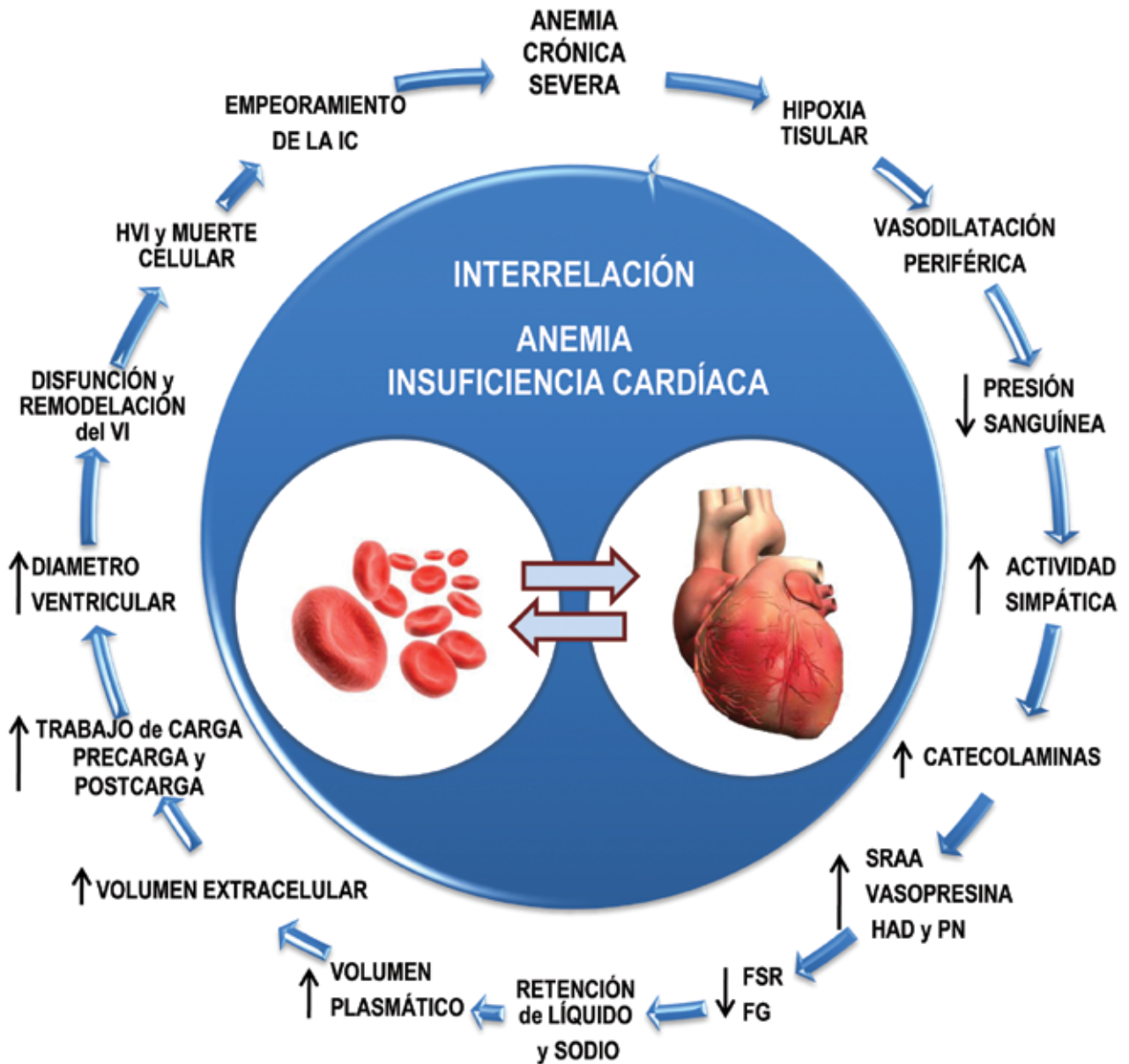


Figura 2. Secuencia de eventos involucrados en la patogénesis insuficiencia cardíaca en la anemia crónica severa. IC: insuficiencia cardíaca. VI: ventrículo izquierdo. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. FSR: flujo sanguíneo renal. FG: filtrado glomerular. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. HAD: hormona antidiurética. PN: péptidos natriuréticos.

de EPO puede determinar defectos importantes de remodelado. En otras palabras, la EPO puede ser necesaria, o al menos útil, en el mantenimiento de la viabilidad del miocardio durante la anemia y otras circunstancias. El propio miocardio en fallo, a través de secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), puede ser a su vez causa de más anemia, completando un círculo de retroalimentación con resultados extremadamente negativos²². Sin embargo, si se revisan las pruebas científicas disponibles se constata la falta de datos contrastados y obtenidos con técnicas actuales sobre aspectos críticos de la secuencia anemizante. Más aún, una parte considerable de los conceptos que se utilizan se basa en extrapolaciones de la fisiología normal, o incluso en ideas intuitivas. Una razón importante para estas carencias ra-

dica en la ausencia de estudios sobre el tema en modelos experimentales de IC.

En la Figura 3²⁰ se muestran algunas de las posibles causas y consecuencias de la anemia en la IC, que se completan con las mostradas en la Tabla 2¹⁶.

Aunque la relación entre IC y anemia están pobremente desarrollados, serían múltiples los mecanismos potenciales por los cuales la IC contribuye al desarrollo de esta comorbilidad.

La anemia en pacientes con IC y ERC es la consecuencia de la combinación de varios factores:

- Ferropenia existente en muchos casos, ya sea por déficit de ingesta, malabsorción por edema de la pared intestinal o por pérdida asociada al tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes.

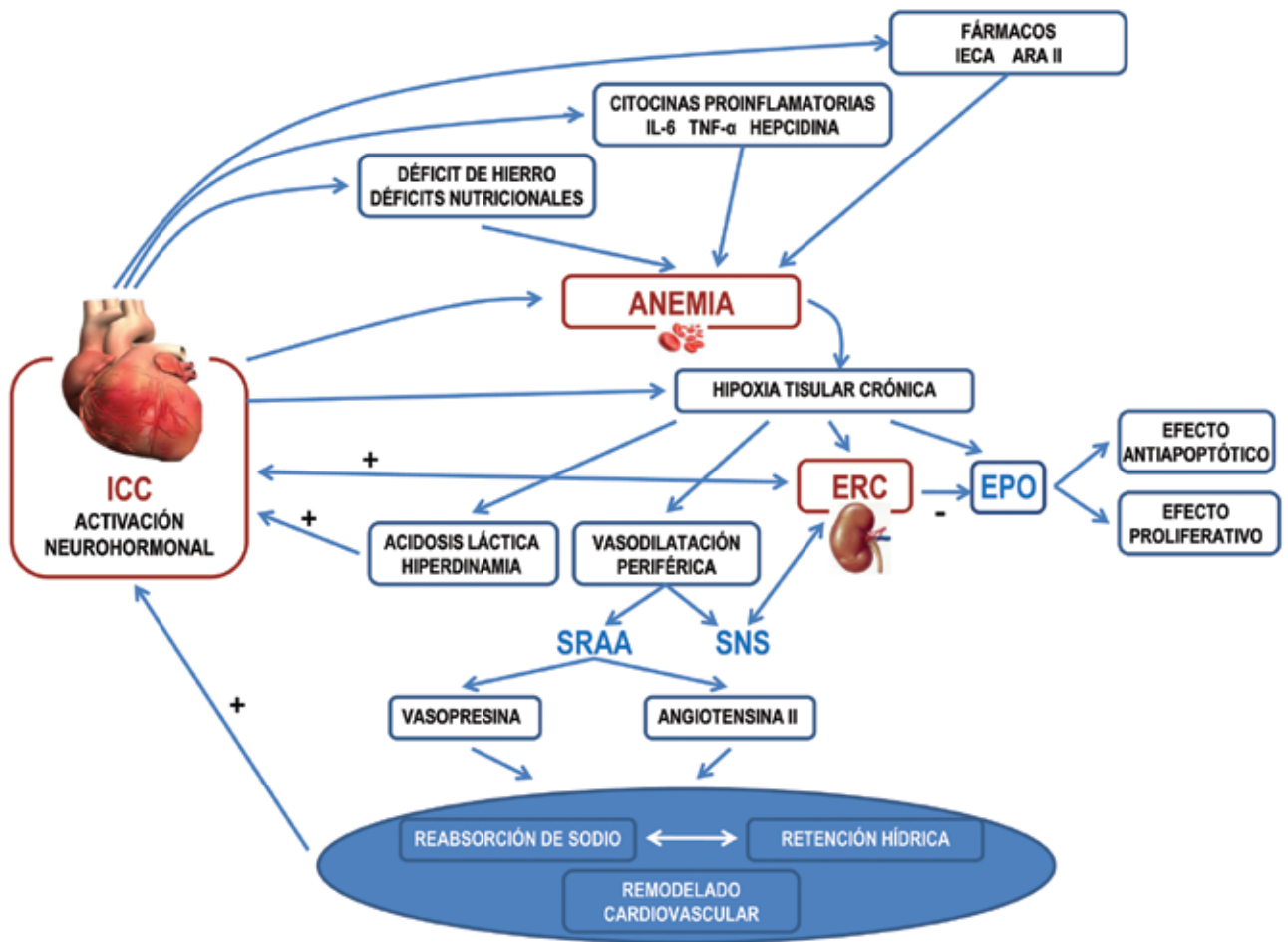


Figura 3. Esquema de mecanismos patogénicos de la anemia en la insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.
 ICC: insuficiencia cardíaca crónica. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. IL-6: interleuquina 6. TNF-α: factor de crecimiento tumoral-alfa. ERC: enfermedad renal crónica. EPO: eritropoyetina. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. SNS: sistema nervioso simpático.

TABLA 2. Consecuencias de la anemia en la insuficiencia cardíaca

Cardiovasculares

- Hipertrofia del ventrículo izquierdo
- Factor precipitante de la IC
- Factor precipitante de la ICR
- Exacerbaciones de la cardiopatía isquémica

Disminución

- Capacidad aeróbica
- Tolerancia al ejercicio
- Bienestar subjetivo: calidad de vida
- Funciones mentales superiores
- Posible aceleración evolutiva de la IC y la ERC

IC: insuficiencia cardíaca. ICR: insuficiencia cardiorenal, ERC: enfermedad renal crónica.

- Descenso de la eritropoyesis secundario a la reducción de eritropoyetina asociada a la ERC y la utilización de IECA (varios estudios reportan que los IECA son anemizantes y los posibles mecanismos incluyen la disminución de la síntesis renal de EPO y la disminución de la respuesta de la médula ósea a la EPO). La disminución del hematocrito durante la utilización de IECA

- es máximo en los primeros 3 meses del tratamiento y la suspensión del mismo lleva a la normalización del hematocrito en 3 a 4 meses.
- Estado inflamatorio propio del síndrome cardio-renal. La producción de diferentes citoquinas y las altas concentraciones de hepcidina condicionan la menor absorción de hierro y su atrapamiento por macrófagos, hepatocitos y enterocitos, y por tanto, la menor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.
- Hemodilución por retención de agua y sodio.
- Enfermedad renal crónica con disminución de la secreción de EPO.
- Malnutrición.
- Drogas asociadas al tratamiento de la IC (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de la angiotensina II, entre otras) (Tabla 3). Estos mecanismos actúan de forma simultánea y la anemia sería el resultado de la interacción entre *performance* cardíaca, activación neurohormonal-inmunológica-inflamatoria y función renal²³. Los cambios hemodinámicos compensatorios que resultan de la anemia en los pacientes con IC, por la reducida

Tabla 3. Etiología de la anemia en insuficiencia cardíaca

- Multifactorial.
- Aumento de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, que producen depresión de la médula ósea.
- Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que causa retención de sodio y agua con anemia dilucional/hemodilución.
- Tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), sobre todo a dosis elevadas, puede alterar la producción de eritropoyetina en el riñón y la respuesta de la médula ósea a ésta.
- Reducción de la absorción intestinal de hierro/deficiencia de hierro.
- Insuficiencia renal crónica/disfunción renal, que afecta con frecuencia a los pacientes con IC (en parte por vasoconstricción e isquemia renal), y que conlleva una reducción de la producción de eritropoyetina.
- Enfermedades crónicas.
- Proteinuria en insuficiencia cardíaca crónica.
- Sangrado oculto del tracto gastrointestinal.
- Tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes puede contribuir a la presencia de anemia, produciendo pérdidas hemáticas.
- Pérdida de eritropoyetina y de transferrina por coexistencia de proteinuria.

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 IC.

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 IC²⁴. Los fármacos en el tratamiento de la IC (IECA) con clara documentación del beneficio en la supervivencia de los pacientes, quizás reducen los valores de hemoglobina²⁵, también, han demostrado disminución de los niveles de eritropoyetina en pacientes con hipertensión arterial, ERC, policitemia e IC^{26,27}.

Implicancia pronóstica de la anemia en IC

Numerosos estudios se basan en la relación entre IC, anemia y mortalidad, mostrando que la presencia de estas comorbilidad se asocia a mayor severidad de la falla cardíaca como lo muestra el deterioro de la CF^{10,28}. En estos estudios la relación entre anemia y mortalidad fue estadísticamente significativa, considerando la presencia de ERC y la edad de los pacientes. Mientras que la ERC y la anemia tendrían un efecto adicional al incrementar la tasa de mortalidad en IC.

Los datos de algunos estudios: Val-HeFT (*Valsartan in Heart Failure Trial*) y COMET (*Carvedilol or Metoprolol Evaluation Trial*) muestran que los pacientes con disminución en los valores de hemoglobina poseen

mayor número de hospitalizaciones por falla cardíaca, alta tasa de morbilidad y mortalidad²⁹.

En un meta-análisis que evaluó la relación entre anemia y mortalidad en IC, la presencia de anemia se asocia al incremento en el riesgo de mortalidad, más aun en aquellos pacientes con IC sistólica³⁰.

El estudio SOLVD (*Studies Of Left Ventricular Dysfunction*) muestra que un bajo nivel de hemoglobina es un alto predictor de mortalidad independientemente de la presencia de ERC¹³.

Mozaffarian y col.³¹ observaron en una serie de 1130 pacientes con un seguimiento medio de 15 meses, por cada descenso del 1% en el hematocrito se produce un 3% de incremento en el riesgo de muerte.

No queda claro, si la asociación entre la anemia y mal pronóstico en IC 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 IC, 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 ejercicio³². En los últimos años, numerosos estudios han relacionado el descenso de la hemoglobina con aumento de la mortalidad^{8,13}. La corrección de la anemia puede propiciar nuevas formas de tratamiento, siendo aun motivo de controversia. Hay que tener en cuenta que la anemia en IC puede ser secundaria a causas muy diversas. Así, al inicio de la enfermedad es poco probable que tenga implicaciones pronósticas importantes, y en algunos casos puede ser incluso secundaria a pérdidas ocultas en pacientes en tratamiento con aspirina. De hecho, en series con pacientes jóvenes remitidos para trasplante cardíaco, la presencia de anemia no fue un factor determinante de la mortalidad global³³. Esto estaría en relación que con el avance de la IC se sumarían comorbilidades que podrían favorecer la aparición de anemia.

Múltiples mecanismos pueden causar anemia, como la activación de las citocinas que favorecen la caquexia, la desnutrición crónica, la hemodilución, el empeoramiento de la insuficiencia renal a medida que se reduce el gasto cardíaco, una menor perfusión de la médula ósea que reduciría su respuesta regeneradora y, finalmente, el propio tratamiento de la IC avanzada³⁴. En realidad todos estos mecanismos pueden hallarse de manera simultánea en la IC terminal e interaccionar entre sí, por lo que es muy difícil establecer la causa última de la anemia y valorar su implicación pronóstica.

Se podría plantear que el objetivo terapéutico es la anemia en la IC avanzada siempre y cuando sea diagnosticada. Diversos estudios han demostrado que la anemia, al reducir la capacidad de transporte de oxígeno, puede contribuir al empeoramiento de los síntomas, inducir hipoxia e incluso favorecer la activación neurohormonal³⁵. Por otro lado, a pesar de las repercusiones clínicas mencionadas, cabe la posibilidad de que la anemia sea sólo un marcador de gravedad³⁶ que se manifiesta a medida que avanza la IC o aumentan las comorbilidades. Este

concepto se encuentra refrendado por el hecho de que los valores bajos de hemoglobina son más frecuentes en pacientes con CF III y IV según NYHA^{14,37}.

La ERC es una comorbilidad frecuente en pacientes con IC y anemia, ambos predictores independientes de peor pronóstico. Asociado a ello, el perfil neurohormonal inflamatorio en estos pacientes se encuentra incrementado por esta comorbilidad y contribuye al peor pronóstico. Aunque la anemia sería indicador pronóstico por múltiples mecanismos, no está claro si es un mediador o indicador de mayor mortalidad en IC³⁸⁻⁴⁰.

La baja hemoglobinemia se asocia a: una peor hemodinamia, un aumento del nitrógeno ureico sérico y de la creatinemia, una disminución de la albuminemia, del colesterol y del índice de masa corporal, una peor CF y un menor consumo de oxígeno^{8,11,13}. Foley y col. reportaron una relación entre anemia y peor evolución en pacientes con ERC⁴¹; como así también se demostró en otros estudios, disfunción asintomática del ventrículo izquierdo³⁷ e IC avanzada^{8,12}. No hay datos suficientes en casos de disfunción sistólica severa.

Mozaffarian y col. demostraron en el estudio PRAISE³¹ (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*) que el gasto cardíaco está definitivamente aumentado cuando la hemoglobinemia es <10 g/dL (hematocrito <30-33%) y que la anemia se asocia con mortalidad por fallo de bomba. Otros estudios realizados en animales muestran que un miocardio isquémico o hipertrófico es más vulnerable a pequeños descensos de hemoglobina que uno normal, con un empeoramiento marcado de la isquemia y de la disfunción miocárdica¹⁰.

Roig señala que la anemia podría ser principalmente un marcador de gravedad, ya que se asocia con una peor CF y que su corrección mejora los síntomas, pero no necesariamente la mortalidad¹⁴. Por otra parte, se ha demostrado que la hemoglobina es en sí misma un factor predictor independiente de mortalidad en la IC, tanto en individuos anémicos como policitémicos⁴². Lo más significativo es que aún no se han establecido con certeza los rangos de hematocrito que deberíamos considerar como límites en pacientes con IC y, en particular, con cardiopatía isquémica.

La anemia en la IC influye también en la hospitalización, y se ha encontrado una relación de las cifras de hemoglobina con el número de ingresos por IC al año; en este sentido, el hematocrito disminuido puede ser más un factor de riesgo de hospitalización que de mortalidad⁴³⁻⁴⁵. La anemia puede favorecer la progresión de la ERC en pacientes con IC y ser, por sí misma, un factor de riesgo⁴¹ y un predictor del desarrollo de IC en pacientes con ERC terminal³¹. A su vez, la función renal, junto con la fracción de eyección y la CF según NYHA, puede ser un marcador indirecto de función cardíaca¹⁶. Por último, la anemia (hemoglobina <13 g/dL) es un predictor independiente de la capacidad de ejercicio en la IC, mientras que en pacientes con hemoglobina >13 g/dL no hay correlación entre el consumo de oxígeno y la hemoglobina³⁵.

Consideraciones para el diagnóstico y tratamiento

Si bien no hay todavía un consenso acerca de los valores óptimos de hemoglobina y hematocrito que se deben alcanzar y mantener en los pacientes con anemia e IC, hay valores de hemoglobina que no se consideran dañinos en sujetos normales, pero sí en pacientes con IC.

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 seguros.

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 IC. Los datos son controversiales en lo que refiere a la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio y los síntomas.

Estudios recientes mostraron que la corrección de la hemoglobina a valores de 12-13,5 g/dL con hierro endovenoso y eritropoyetina mejoran la CF, incrementan la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, reducen los días de hospitalización, rehospitalizaciones y las dosis de diuréticos de asa^{46,47}.

A partir de 1988 la FDA (*Food and Drugs Administration* de los EEUU) aprobó el uso de eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en pacientes con IC por los beneficios, mejoría de la CF 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 vida¹⁰.

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 tejidos².

Corregir la anemia con eritropoyetina tiene un efecto beneficioso en la disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia renal. Este efecto seguramente está 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.

Numerosos estudios plantearon el uso de la eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en IC. Aunque los datos recientes indican que en algunos pacientes, el déficit de hierro es el factor patogénico principal de la anemia⁴⁸.

En el Congreso Europeo de Cardiología del año 2006, se comunicaron datos de dos estudios centrados en el tratamiento de la anemia en IC con darbopoetin, con diseño doble ciego, aleatorizados incluyendo placebo. Todos los participantes tenían una fracción de eyección ≤40%, una hemoglobina de 9-12,5 g/dL, la IC diagnosticada 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)⁴⁹.

En el estudio RED-HF estaban todas las expectativas acerca de lograr el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca. Pero los resultados fueron desalentadores, en las conclusiones, los autores informaron que el tratamiento con darbopoetín alfa en los pacientes con IC y anemia leve a moderada no produjo mejoría clínica^{50,51}. El estudio FERRIC-HF⁵² muestra el beneficio de la corrección del hierro en pacientes con anemia e insuficiencia cardíaca. Este estudio randomizó 35 pacientes con IC a tratamiento con hierro endovenoso, fueron estratificados de acuerdo a los valores de hemoglobina en dos grupos, con anemia y sin anemia. La mejoría se observó en la capacidad al ejercicio y síntomas de IC en aquellos pacientes con anemia.

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 hematopoyesis³⁶. 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 hierro⁵³.

Hay controversias acerca del manejo y tratamiento óptimo. 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 IC, anemia moderada a severa (hemoglobinemia <11 g/dL) y *clearance* de creatinina <60 ml/min, se recomienda el tratamiento con eritropoyetina y hierro².

Perspectiva actual

El estado de la cuestión puede resumirse en que múltiples datos parciales señalan que la corrección de la anemia proporciona un beneficio tangible en la historia natural y la sintomatología de la IC, pero falta por establecer los límites de ese beneficio y desarrollar modelos de complejidad suficiente para la aplicación de métodos diagnósticos y de tratamiento.

El amplio material disponible avala la realización de un esfuerzo terapéutico para corregir la anemia en la IC. Sin embargo, el grado de incertidumbre en aspectos fundamentales, tanto patogénicos como de objetivos terapéuticos, es aún notable. Está claro, como subrayaba Roig¹⁴ que un aspecto relevante de la anemia en la IC es su condición de marcador de gravedad.

Varios grandes estudios en pacientes con ERC y anemia arrojaron resultados no sólo desalentadores en alcanzar valores de hemoglobina normales (>13 g/dL), sino que indicaban que, a pesar de la mejoría de la CF, existe un gran número de complicaciones cardiovasculares al co-

regir la anemia⁴⁸⁻⁵¹.

En conjunto, estos estudios constituyen un toque de atención para no sobrevalorar el papel positivo de los tratamientos antianémicos o, más exactamente, estimulan mejorar la precisión del diagnóstico y la elección de las medidas terapéuticas. Si bien se obtiene un beneficio al corregir los valores marcados de anemia (hemoglobina <10 g/dL), estas correcciones por encima de este valor podrían no agregar ventajas adicionales. El mayor de los estudios (RED-HF) con 2278 pacientes y cuyo objetivo fue demostrar el beneficio de darbopoetín en mejorar los síntomas en pacientes con IC y anemia, no fueron alentadores por lo que hasta el momento la evidencia para su uso en el tratamiento es insuficiente⁵¹.

Conclusiones

No hacemos más que ratificar que la IC es una enfermedad sistémica que requiere un abordaje amplio y multidisciplinario.

Cuando nos referimos a las comorbilidades quizás sea un error, y los pacientes presenten en realidad cuadros clínicos que deben ser reclasificados.

La anemia ocupa un plano relevante en la concepción patogénica de la IC, actualmente, considerada una entidad rodeada de incógnitas; ya que presenta múltiples etiologías y suele ser subdiagnosticada en estos pacientes, siendo su hallazgo frecuente posterior al alta por IC descompensada. Aunque la causa de la anemia en la IC no es clara, el peso de la evidencia sugiere que la ERC y el sistema neurohormonal-inflamatorio favorecen su desarrollo.

En este punto es importante la participación de un equipo multidisciplinario necesario para el manejo y tratamiento. Aun son necesarios estudios para considerar el tratamiento más seguro y efectivo adecuado a cada paciente, en base a la etiología y los valores de hemoglobina. Los últimos estudios no resultaron alentadores en el tratamiento de esta entidad que continúa siendo incierta en el manejo de los pacientes con IC.

Recursos financieros

La autora no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

La autora declaró no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. 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.

2. Foley RN. Myocardial disease, anemia, and erythrocyte stimulating proteins in chronic kidney disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6(Suppl 3):S27-S34.
3. Crespo Leiro MG, Jiménez-Navarro M, Cabrera F, Sánchez PL. Insuficiencia cardíaca en el año 2006. *Rev Esp Cardiol* 2007;60: 58-67.
4. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1062-92.
5. 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.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2013;128:e240-e327.
7. 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.
8. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. 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.
9. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
10. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, 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;35:1737-44.
11. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail* 2004;10:S1-4.
12. Pascual Hernández D, Serrano Sánchez JA, García Robles JA, Muñoz Aguilera R, Prieto Arévalo R. Anemia e insuficiencia cardíaca. Manual de insuficiencia cardíaca (diagnóstico y tratamiento de una patología en expansión). Madrid: Just in Time; 2004. p. 70-3.
13. Ezekowitz A, 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.
14. Roig E. La anemia en la insuficiencia cardíaca. ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico? *Rev Esp Cardiol* 2005;58: 10-2.
15. Wisniacki N, Aimson P, Lyle M. Is anemia a cause of heart failure in the elderly? *Heart*. 2001;85 Suppl 1:P4.
16. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardíaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(8): 848-860.
17. Grau Amorós J, Formiga F, Comajuncosa RJ, Urrutia A, Arias Jiménez, Mínguez, en nombre de los investigadores del estudio GESAIC. Etiología y tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardíaca. Estudio GESAIC. *Med Clin (Barc)* 2009; 132(12):447-453.
18. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of edema in chronic anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357-62.
19. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000;2:393-8.
20. Anand IS. Anemia and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:501-511.
21. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-perfusion injury and promotes beneficial modelling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4802-6.
22. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17:749-61.
23. Silverberg DS. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 2:7-12.
24. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev* 2002; 16:87-96.
25. Kamper AL, Nielsen OJ. Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy. *Scan J Clin Lab Invest* 1990; 50:611-8.
26. Plata R, Cornejo A, Arratia C, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet* 2002; 359:663-6.
27. Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlof K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med* 1989; 226:257-60.
28. Wexler D, Silverberg DS, Sheps D, et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004;96:79-87.
29. 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.
30. 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.
31. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure. The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-1939.
32. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003; 59:538-548.
33. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, Hullin R, Pfiiffner D, Hess OM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86:115-21.
34. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:959-66.
35. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Ponikowski PP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol* 2003; 91:888-91.
36. 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.
37. McMurray JJV. What Are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Cardiac Failure* 2004;10 Suppl S:10-12.
38. 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;112:1121-7.
39. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986-94.
40. 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;38:955-62.
41. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
42. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coatsa AJS, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *European Heart* 2004;25:1021-8.
43. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghide M, 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.
44. Lupon J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:48-53.
45. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the national heart care project. *Arch Intern Med* 2005;165:2237-44.
46. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775-1780.
47. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Aggressive therapy of Congestive Heart Failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int* 2001;21(Suppl 3):S236-S240.
48. Gonzalez-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1159-1162.
49. 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.
50. Young JB, Anand IS, Diaz R et al. Reduction of events with darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF) Trial (abstract) *J Card Fail* 2006; 355: 2071-84.
51. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2013; 368:1210-9.
52. Okonko D, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. FERRIC-HF: A Randomized, Controlled, Observer-Blinded Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:103-12.
53. 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.