

Artículo de Revisión

Anemia en insuficiencia cardíaca. ¿Tratar o no tratar, esa es la cuestión?

Anemia in heart failure, To try or not to try, that is the question?

Daniela García Brasca

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de febrero de 2016
Aceptado el 25 de febrero de 2016
Online el 22 de mayo de 2016
www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca
Anemia
Morbilidad y mortalidad
cardiovascular.

Keywords:

Heart failure
Anemia
Cardiovascular morbidity
and mortality

RESUMEN

La anemia es frecuente en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca y está asociada a mayor mortalidad y eventos cardiovasculares adversos. Durante años ha sido controvertido si la anemia es sólo un epifenómeno en pacientes con insuficiencia cardíaca o un factor de empeoramiento. Varios mecanismos que conducen a su génesis han sido descriptos: utilización defectuosa de hierro, inadecuada producción de eritropoyetina y una disfunción hematopoyética en médula ósea. La identificación de factores que pueden afectar la sobrevida y calidad de vida permiten, no sólo una mejor definición en el pronóstico de IC, sino establecer nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido, en los últimos años, la anemia fue vista como un interesante objetivo terapéutico para mejorar resultados de morbi-mortalidad en IC. Las opciones de tratamiento para aumentar niveles de hemoglobina son escasas, incluyen la transfusión de glóbulos rojos, la corrección de anormalidades hematológicas, y los agentes estimulantes de la eritropoyesis. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis, no están recomendados por su asociación a incremento de eventos adversos serios sin impacto en mortalidad, eventos cardiovasculares, ni hospitalizaciones. El déficit de hierro y las alteraciones de su homeostasis deben evaluarse en pacientes anémicos, y se recomienda su tratamiento, al menos a corto plazo por mejorar la clínica observada; sin embargo estudios con objetivo primario de morbi-mortalidad a largo plazo son necesarios.

Anemia in heart failure, To try or not to try, that is the question?

ABSTRACT

Anemia is common in patients with heart failure and is associated with increased mortality and adverse cardiovascular events. For years it has been controversial whether anemia is only an epiphenomenon in patients with heart failure or a worsening factor. Several mechanisms leading to its development have been described: defective utilization of iron, erythropoietin and hematopoietic bone marrow dysfunction. The identification of factors that can affect survival and quality of life allow not only a better definition in the prognosis of HF, but to establish new therapeutic strategies. In this regard, in recent years, anemia was seen as an interesting therapeutic target for improving morbidity and mortality outcomes in HF. Treatment options to increase hemoglobin levels are scarce, and include RBC transfusion, correction of hematological abnormalities, and erythropoiesis stimulating agents. The erythropoiesis stimulating agents are not recommended due to their association with serious adverse events with no impact on mortality, cardiovascular events or hospitalizations. Iron deficiency and impaired homeostasis in anemic patients should be evaluated and treated, at least it is recommended in the short-term to improve the follow up; however, studies with primary objectives of long-term morbidity and mortality are needed.

La anemia es frecuente en los pacientes (ptes) con enfermedad cardíaca, puede afectar a una tercera parte de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) teniendo impacto en el pronóstico. La identificación de factores que pueden incidir en la sobrevida y calidad de vida permiten, no sólo

una mejor definición en el pronóstico de IC, sino establecer nuevas estrategias terapéuticas. La anemia por su alta prevalencia y resultados adversos asociados en IC, ha sido propuesta como un objetivo terapéutico, con resultados inciertos.

PREVALENCIA

La prevalencia de anemia en IC, oscila en un rango muy variable del 4 al 61% (media 18%); atribuido esto a las inconsistencias de definiciones en distintos reportes y a la diferencia en el origen de datos, por ejemplo en estudios clínicos randomizados, en los cuales la presencia de anemia generalmente fue criterio de exclusión¹. La OMS define anemia como una concentración de hemoglobina ≤ 13 g/dl en hombres y ≤ 12 g/dl en mujeres; y existe consenso en los últimos años de usar estos valores como referencia².

La prevalencia de anemia en ensayos clínicos randomizados y en registros de IC es del 15 al 61%. En un meta-análisis del año 2007 se incluyeron 34 estudios (153180 pacientes) y la prevalencia de anemia fue 37,2%³. Luego de un período de seguimiento de 6 meses la mortalidad fue de 46,8% en ptes anémicos vs 29,5% en ptes no anémicos. La incidencia de anemia en ptes con IC crónica fue del 9,6% en el estudio SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), 16,9% en el Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) y 14,2% en el COMET (Carvedilol O Metoprolol European Trial)⁴⁻⁶.

También en ptes hospitalizados por IC la anemia es altamente prevalente. En un estudio poblacional, durante 8 años de inclusión, la prevalencia de anemia fue 17% en ptes hospitalizados con diagnóstico de IC y con una significativa ($p < 0,0001$) mayor mortalidad en anémicos vs no anémicos⁷.

Igualmente, la prevalencia de anemia es similar en ptes con IC con fracción de eyección (FE) preservada o disminuida⁸⁻⁹. En el estudio SENIORS, la anemia fue común en pacientes con FE $\leq 35\%$ y en aquellos con FE $> 35\%$, siendo del 19% y 18,7%, respectivamente⁹.

La anemia se ha asociado a severidad de IC, observándose no sólo aumento de la prevalencia a mayor severidad de la enfermedad, sino también menor sobrevida y mayor número de hospitalizaciones¹⁰.

ETIOLOGÍA

Ciertas características clínicas se han identificado con un incremento en el riesgo de anemia como edad avanzada, sexo femenino, enfermedad renal crónica, caquexia, uso de inhibidores de la enzima convertidora (IECA), edemas y varios mecanismos que conducen a su génesis han sido descriptos: utilización defectuosa de hierro, inadecuada producción de eritropoyetina y una disfunción hematopoyética en médula ósea (Figura 1).

La enfermedad renal crónica es una comorbilidad muy frecuente en IC y un predictor independiente de anemia. Está asociada a una disminución de la producción de eritropoyetina, en los fibroblastos peri tubulares de la corteza renal. En los pacientes con filtrado ≤ 60 ml/min y sin IC existe una disminución progresiva de los valores de hemoglobina (hb) en relación lineal a la disminución del filtrado de creatinina¹¹.

La anemia es frecuente en pacientes con disminución del índice de masa corporal (IMC), por lo que ptes con caquexia tienen un mayor riesgo de anemia. Citoquinas pro inflamatorias, factor- α (FNT α), interleuquina 1 e interleuquina 6, están elevadas en ptes con caquexia cardíaca y alteran varios

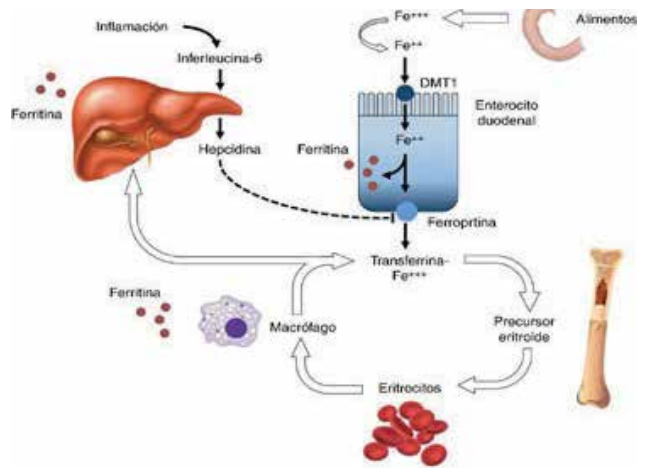


FIGURA 1.

Causas potenciales de anemia en insuficiencia cardíaca.

aspectos de la homeostasis de la eritropoyesis: disminuyen la secreción de eritropoyetina, disminuyen la sensibilidad de los precursores de la serie eritroide en la médula ósea, y reducen la biodisponibilidad de los depósitos de hierro para la síntesis de hemoglobina¹²⁻¹³. También las citoquinas elevan los niveles de hepcidina, una hormona peptídica secretada en hígado, que al interactuar con otras proteínas transportadoras inhibe la absorción de hierro a nivel intestinal y reduce su biodisponibilidad¹⁴. En IC le elevación de citoquinas pro inflamatorias y de otros mediadores de inflamación, como PCR, están inversamente relacionados a los niveles de hemoglobina, siendo el estado pro inflamatorio un componente esencial de la anemia de las enfermedades crónicas^{13,15}.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona participa en la regulación del volumen plasmático y de la masa globular. La presión parcial de oxígeno peri tubular es el principal estímulo para la secreción de eritropoyetina (EPO), la hipoxia se asocia con incrementos de las especies reactivas de oxígeno que activan el factor de hipoxia inducible tipo 1 (HIF-1) y la expresión génica de EPO¹⁶⁻¹⁸. La angiotensina II (AII) disminuye el flujo sanguíneo renal e incrementa la reabsorción tubular proximal, con el consiguiente descenso de la pO_2 , a través de lo cual incrementa la secreción de EPO; también A II es un estimulante de células progenitoras a nivel medular¹⁷. El uso de IECA está asociado a una disminución en la secreción de EPO y niveles reducidos de hemoglobina¹⁷.

Otro de los mecanismos propuestos como causa de anemia en IC es la hemodilución, pudiendo la expansión de volumen plasmático contribuir a la misma.

La deficiencia de hierro, como causante de anemia, está presente en menos del 30% de los ptes; en el estudio poblacional de Ezekowitz, 58% de los ptes tuvieron anemia normocítica, normocromica asociada a enfermedades crónicas, y un 21% asociada a déficit de hierro^{7,18}.

IMPLICANCIAS CLÍNICAS

Durante años ha sido controvertido si la anemia es sólo

un epifenómeno en ptes con insuficiencia cardíaca, claramente establecido como marcador de mal pronóstico y asociado a severidad de IC, o un mediador del mismo.

Niveles reducidos de hemoglobina están asociados, en forma consistente, con un incremento del riesgo de hospitalización y mortalidad por todas las causas^{3, 7, 9-10, 19-20}. En el meta análisis, ya referido, la presencia de anemia se asoció a un incremento en el riesgo de mortalidad de manera significativa, y niveles más bajos de hemoglobina fueron asociados con un incremento crudo en la frecuencia de mortalidad³.

Se han descripto varios mecanismos potenciales por los cuales la anemia aumenta el riesgo de resultados adversos en IC. Puede causar alteraciones hemodinámicas y activación neurohumoral que conducen a un remodelado adverso de ventrículo izquierdo; de hecho, inicialmente la hipertrofia y la dilatación de ventrículo izquierdo han sido observadas en modelos animales con anemia severa²¹⁻²². La anemia contribuye a la activación neurohumoral y a progresión de IC²³. También se ha asociado la presencia de anemia a niveles elevados de péptido natriuréticos²⁴.

Por otra parte, la anemia se asocia a una capacidad de ejercicio disminuida y menor calidad de vida. La hemoglobina es un determinante de la liberación de oxígeno al músculo esquelético durante el ejercicio, los ptes con IC tienen disminución de la reserva fisiológica para compensar distintos grados de anemia, y esto se manifiesta con disminución de la capacidad aeróbica y mayor limitación funcional²⁵.

TRATAMIENTO

En los últimos 15 años, la anemia fue vista como un marcador pronóstico y un interesante objetivo terapéutico para mejorar resultados de morbi-mortalidad en IC, pero, ¿puede el tratamiento mejorar los resultados?

Las opciones de tratamiento para aumentar niveles de hb son escasas, incluyen la transfusión de glóbulos rojos, que se indica como terapia aguda y provee beneficio temporario, la corrección de anormalidades hematológicas, de utilidad cuando se detectan, y los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE); considerada inicialmente la estrategia más racional, ya que la mayoría de los ptes con IC tiene anemia asociada a enfermedades crónicas²⁶.

Hoy, son 3 los agentes eritropoyéticos disponibles, epoetin α , epoetin β (eritropoyetina recombinante humana) y darbepoetin α . La darbepoetin α , análogo de la eritropoyetina humana, fue aprobada en el año 2001 por la *Food and Drugs Administration* de Estados Unidos de América para el tratamiento de anemia en ptes con insuficiencia renal crónica.

Los primeros datos de uso de AEE en IC datan del año 2000, con un análisis retrospectivo de 26 ptes que fueron tratados con eritropoyetina (epoetin β) durante 6 meses, observándose aumento en los niveles de hb, mejoría en la fracción de eyección, mejoría en capacidad funcional y una tendencia a menor tasa de hospitalización²⁷. Otros pequeños estudios demostraron incrementos en los niveles de hb, mejoría en el consumo de oxígeno y en el tiempo de ejercicio²⁸.

La darbepoetin en IC fue evaluada inicialmente en su

perfil farmacocinético y farmacodinámico en 33 ptes con anemia e IC vs 30 ptes sanos, observándose incremento sostenido en los niveles de hb, sin efectos adversos serios asociados²⁹. En el estudio de anemia en Insuficiencia Cardíaca **STAMINA-HeFT** (*Study of Anemia in Heart Failure Trial*), 319 ptes fueron tratados con darbepoetin α o placebo cada dos semanas durante 12 meses, mostrando que la droga no mejoró significativamente la duración del ejercicio (punto final primario) pero se observó una tendencia favorable en el punto final compuesto de hospitalización y mortalidad por todas las causas³⁰. Un meta análisis posterior incluyó 363 ptes tratados con eritropoyetina, con un significativo riesgo más bajo de hospitalización ($p=0,06$), pero sin efecto significativo sobre mortalidad³¹. Finalmente, en el año 2013, el estudio **RED-HF** (*Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure*), diseñado para evaluar la reducción de eventos en ptes con IC sistólica tratados con darbepoetin α , no soporta el uso de esta terapéutica en ptes con IC³². Se incluyeron 2278 ptes (1136 darbepoetin), hubo un efecto *neutro* en el punto final primario compuesto de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca; en relación a eventos de seguridad, hubo un significativo aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos en el grupo tratado con darbepoetin, y tendencia a mayor incidencia de ataque vascular cerebral; algunos aspectos concernientes a seguridad ya habían sido reportados previamente en ptes con anemia e insuficiencia renal³³⁻³⁴. En el estudio más grande de reducción de eventos cardiovasculares en ptes con insuficiencia renal tratados con darbepoetin, **TREAT** (*Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Treatment*), se incluyeron más de 4000 ptes, observándose un incremento en el riesgo de ataque vascular cerebral y tromboembolismo venoso; sin embargo, en un sub análisis posterior, el uso de darbepoetin pareció ser seguro en ptes con IC hasta la obtención de los resultados del RED-HF³⁴.

Del entusiasmo inicial hace 10 años por los AEE y su desalentador resultado, el énfasis en los últimos años ha sido puesto en la deficiencia de hierro; si bien esta deficiencia hemática está presente en el 20 a 30% de los ptes con anemia e IC, puede presentarse sin anemia, y su detección y tratamiento pueden tener implicancias en el pronóstico.

En los ptes con IC puede detectarse un déficit absoluto en la disponibilidad de hierro, definido a través de índices hamatimétricos (microcitos e hipocromía) y biomarcadores de la biodisponibilidad de hierro, ferritina <30 $\mu\text{g/l}$, pero en IC, la activación de citoquinas pro inflamatorias, como ya fue mencionado, está asociado a una elevación de la ferritina plasmática independientemente de los depósitos, y a un aumento de la hepcidina, un reactante de fase aguda, alterando la homeostasis del hierro y generando un déficit funcional, a través de una disminución en la absorción intestinal y de la liberación hepática por inhibición de la ferroportina, el principal exportador de hierro de la célula. La hepcidina induce la internalización y la degradación lisosómica de dicho transportador, impidiendo el paso del hierro de los alimentos desde el enterocito duodenal a la sangre,

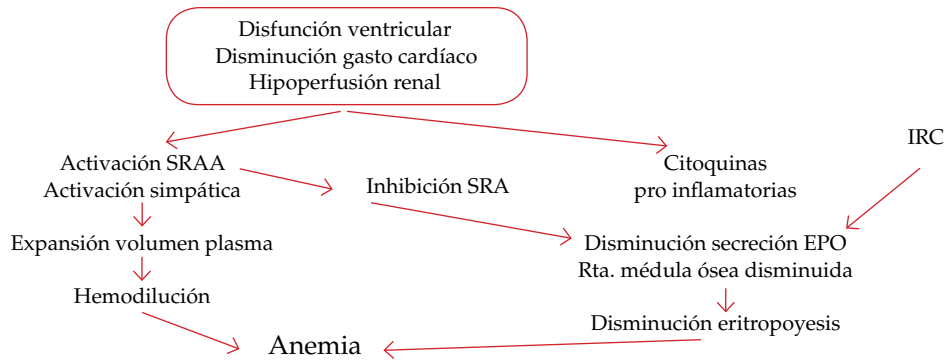


FIGURA 2.

Ciclo biológico del hierro.

y acumulando el hierro en el sistema retículo endotelial; en último término, reduce la disponibilidad de hierro libre³⁵ (Figura 2). El criterio más comúnmente utilizado para este diagnóstico es un nivel de ferritina < 100 ug/l o un nivel de ferritina entre 100-300 ug/l en combinación con saturación de transferrina <20%³⁶.

El tratamiento con hierro vía oral, si bien es simple, tiene importantes factores limitantes como intolerancia gastrointestinal, interacción con otros fármacos y reducida absorción intestinal por congestión venosa de la mucosa intestinal y por incremento de la hepcidina circulante; el hierro endovenoso, si bien no depende de la absorción intestinal, requiere su cuidadosa administración, ya que puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, y es más costoso.

En el año 2006 se reportó por primera vez el uso de hierro endovenoso (ev) en ptes anémicos, con hb <12 g/dl, niveles de ferritina < 400ug/l e IC; fue un estudio abierto y no controlado en 17 ptes, se observó un aumento de los niveles de hb, ferritina y saturación de transferrina, como así también mejoría en calidad de vida, caminata de 6 minutos y clase funcional³⁷.

El primer estudio clínico randomizado se publicó en el año 2007, con 40 ptes todos anémicos y con deficiencia de hierro, fueron randomizados a recibir hierro endovenoso o placebo; luego de 6 meses de seguimiento los ptes que recibieron hierro tuvieron incremento de los niveles de hb, más bajos niveles de NT-proBNP, mejor calidad de vida, y mejoría en la distancia recorrida en 6 minutos³⁸. Otros 2 estudios evaluaron ptes con IC y deficiencia de hierro en anémicos y no anémicos³⁹⁻⁴⁰. El estudio **FAIR-HF** (*Ferric carboxymaltosa in patients with heart failure and iron deficiency*) incluyó 459 ptes, mostro que el hierro carboximaltosa mejoro la tolerancia al ejercicio, calidad de vida y duración del tiempo de ejercicio; aunque no pre especificado, se observó menor necesidad de hospitalización por eventos cardiovasculares⁴⁰. Es de notar que todos estos estudios fueron de corto plazo, entre 18 y 52 semanas, y no se tienen datos a largo plazo en relación a eventos de seguridad. En el último estudio publicado, **CONFIRM-HF** (*Beneficial effects of long term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltosa in patients with heart failure and iron deficiency*) se reportó una disminución en la hospi-

talización por insuficiencia cardíaca en el grupo que recibió tratamiento especificado como punto final secundario⁴¹. También, al igual que reportes previos, se observó mejoría en calidad de vida, clase funcional y capacidad de ejercicio.

Tomando todos los datos disponibles en relación a la administración de hierro endovenoso en ptes anémicos con déficit de hierro, existe un consistente beneficio en la capacidad de ejercicio, mejoría de los síntomas, y calidad de vida, sin eventos adversos serios en un período de corto plazo.

En **conclusión**, la anemia es una comorbilidad frecuente en insuficiencia cardíaca, con impacto en morbimortalidad, con múltiples mecanismos causales identificados y aún por conocer. La anemia de enfermedades crónicas es la de más alta frecuencia en los ptes con IC, no existiendo a la fecha un tratamiento con beneficio demostrado; los agentes estimulantes de la eritropoyesis, no están recomendados por su asociación a incremento de eventos adversos serios sin impacto en mortalidad, eventos cardiovasculares, y hospitalizaciones. Un esfuerzo se debe realizar para evaluar la deficiencia de hierro en ptes anémicos con IC, haciendo énfasis tanto en el déficit absoluto como funcional, con recomendación de tratar a estos ptes por la mejoría clínica demostrada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maggioni AP, Opasich C, Anand I, et al. Anemia in patients with heart failure: prevalence and prognostic role in a controlled trial and in clinical practice. *J Card Fail* **2005**; 11: 91-8.
2. Mc Culloch PA, Lepor NE. Anemia: a modifiable risk factor for heart disease. Introduction. *Rev Cardiovasc Med* **2005**; 6: S1-S3.
3. 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.
4. Ishami A, Weinhandl E, Zahao 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: 391-9.
5. 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.
6. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* **2006**; 27: 1440-6.