

La anemia en la insuficiencia cardíaca. ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico?

Eulalia Roig

Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic. Barcelona. España.

*«After all, in spite of opinion, prejudice or error, time will fix the real value upon this discovery»
Sir William Withering, Birmingham, 1785*

La insuficiencia cardíaca es un problema sanitario de creciente magnitud y es la primera causa de ingreso hospitalario en los países desarrollados. A pesar de los últimos avances terapéuticos, su mortalidad a medio-corto plazo sigue siendo muy elevada¹. La introducción de los bloqueadores betaadrenérgicos asociados a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) supuso una importante mejoría del pronóstico². El beneficio obtenido con los bloqueadores betaadrenérgicos alentó a buscar nuevos fármacos que no sólo bloquearan de una forma más completa la activación de los sistemas renina-angiotensina y simpático, sino que también permitieran modular otros fenómenos activados en la insuficiencia cardíaca, como la inflamación y la disfunción endotelial. No obstante, en los últimos 4 años hemos comprobado que múltiples estudios en los que se analizaba el beneficio de nuevos fármacos obtenían resultados neutros. Desde nuevos IECA, inhibidores de la endotelina y del factor de necrosis tumoral alfa, y los mismos antagonistas del receptor de la angiotensina³ que han aportado beneficios, pero muy por debajo de las expectativas creadas. Ello indica que probablemente no se va a obtener beneficio adicional intentando aumentar el bloqueo de las neurohormonas circulantes; de hecho, muchos autores se han apresurado a sugerir que esta vía se ha agotado y hay que buscar otras opciones terapéuticas.

La persistencia de un remodelado ventricular importante a pesar del tratamiento médico optimizado se ha

asociado con un peor pronóstico en la insuficiencia cardíaca⁴. En este sentido, en los últimos años se está investigando posibles intervenciones para cortar las señales que activan los mecanismos que median el remodelado ventricular progresivo⁵. A pesar del esfuerzo realizado, todavía queda mucho camino por recorrer antes de que ello pueda ser una realidad que permita generar nuevos fármacos.

La falta de nuevos tratamientos ha revertido en un análisis más profundo de los factores que afectan al pronóstico de la insuficiencia cardíaca, y la anemia es uno de ellos. De hecho, la anemia suele ser frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad.

PREVALENCIA

La prevalencia de la anemia en la insuficiencia cardíaca es muy variable y puede oscilar entre el 5 y el 55%, según las series^{6,7}. Esta variabilidad tan amplia se debe a los distintos criterios utilizados para su diagnóstico y a las diferencias en las poblaciones estudiadas. La presencia de anemia suele ser más alta en los estudios epidemiológicos con pacientes de mayor edad, peor clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y más comorbilidades, mientras que en estudios farmacológicos, donde los pacientes suelen ser más jóvenes y más seleccionados, la prevalencia de la anemia disminuye notablemente. Uno de los factores que aumenta mucho la prevalencia de la anemia es la presencia de insuficiencia renal crónica, que en la insuficiencia cardíaca suele ser de causa multifactorial y a la que contribuyen no sólo la disfunción ventricular *per se*, sino también su etiología, sobre todo la hipertensión arterial y la presencia de diabetes mellitus asociada. La prevalencia hallada por Lupón et al⁸ fue del 30% para una población de 64 años de edad de media, con predominio de varones, pocos casos con insuficiencia renal asociada y en control hospitalario de tercer nivel; estos datos se situán dentro del rango descrito. Es posible que en pacientes de mayor edad, con mayor incidencia de mujeres y de insuficiencia renal asociada, la prevalencia sea mucho mayor.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 48-53

Correspondencia: Dra. E. Roig Mingell.
Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

Full English text available at: www.revvespcardiol.org

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

En los últimos años, numerosos estudios han relacionado el descenso de la hemoglobina con un aumento de la mortalidad⁹⁻¹¹. El hecho de que la corrección de la anemia pueda propiciar nuevas vías de tratamiento es aún motivo de controversia. En este sentido, hay que tener en cuenta que la anemia en la insuficiencia cardíaca 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 relativamente jóvenes remitidos para trasplante cardíaco, la presencia de anemia no fue un factor determinante de la mortalidad global⁶.

A medida que la insuficiencia cardíaca progresa, se asocia a ella muchas comorbilidades que pueden favorecer la aparición de anemia. En un estudio retrospectivo se halló que la anemia no era debida sólo a la insuficiencia cardíaca, sino a otras causas en un 98% de casos, la más frecuente de las cuales era la insuficiencia renal crónica asociada, seguida del déficit de hierro¹², ácido fólico o vitamina B₁₂. Lo que sí parece cierto es que en la fase avanzada de la enfermedad hay múltiples mecanismos que pueden causar anemia, como la activación de las citocinas que favorece 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 insuficiencia cardíaca¹³. En realidad todos estos mecanismos pueden hallarse de manera simultánea en la insuficiencia cardíaca terminal e interactuar entre sí, por lo que es muy difícil establecer la causa última de la anemia y valorar su implicación pronóstica real.

LA ANEMIA COMO OBJETIVO TERAPÉUTICO

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 neurohormonal. Además, es posible que en pacientes con insuficiencia cardíaca, grados leves o moderados de anemia tengan mayor repercusión en los síntomas que en pacientes sanos. En algunos estudios se ha observado una correlación significativa entre los valores bajos de hemoglobina y la capacidad de esfuerzo¹⁴, mientras que esta correlación se perdía cuando los valores de hemoglobina eran > 13 g/dl. Esto indicaría que la tolerancia al esfuerzo depende en gran parte de los niveles de hemoglobina, sobre todo cuando éstos son bajos.

No hay duda de que la corrección de la anemia puede mejorar los síntomas al corregir el aporte de oxígeno

no a los tejidos, sobre todo en los pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica, donde la isquemia puede contribuir a agravar la disnea. En este sentido, ya hay estudios piloto que sugieren que el tratamiento con eritropoyetina recombinante (rHuEPO) mejora la clase funcional, la función ventricular y la calidad de vida de estos pacientes y reduce, además, la necesidad de diuréticos, tanto orales como intravenosos. En algunos estudios, el tratamiento con eritropoyetina también se ha asociado con una reducción de la mortalidad, aunque el número de pacientes estudiado es reducido^{15,16}.

Por otro lado, a pesar de las repercusiones clínicas mencionadas, cabe la posibilidad de que la anemia sea sólo un marcador de gravedad que se manifiesta a medida que avanza la severidad de la insuficiencia cardíaca o aumentan las comorbilidades. Este concepto se encuentra refrendado por el hecho de que los valores bajos de hemoglobina son más frecuentes en pacientes en clase funcional III y IV de la NYHA. Aunque la corrección de la anemia puede mejorar los síntomas, lo que no está tan claro es que ello incida en la reducción de la mortalidad, teniendo en cuenta que el tratamiento propuesto con rHuEPO puede aumentar el riesgo de trombosis e hipertensión arterial¹⁷. Los seguimientos actuales de los estudios con rHuEPO son relativamente cortos, inferiores a 1 año, por lo que el beneficio de este tratamiento debe analizarse a más largo plazo, ya que puede ser controvertido en pacientes con disfunción ventricular secundaria a cardiopatía isquémica. Por tanto, a pesar de los resultados iniciales esperanzadores, antes de seguir esta nueva línea de tratamiento deberemos esperar a la finalización de los estudios que actualmente están en marcha. Cabe la posibilidad, como ha sucedido con anterioridad en la insuficiencia cardíaca, que la mejora de los síntomas no se asocie con una reducción de la mortalidad global.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- Pfeffer MA, McMurry J, Velásquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349:1893-906.
- Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2022-7.
- Cohn JN, Ferrari R, Saharpe N. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an international

- forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:569-82.
6. 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.
 7. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail.* 2004;10:S1-4.
 8. Lupón 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.
 9. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borstein 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;39:1780-6.
 10. Kosborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 2003;114:112-9.
 11. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1933-9.
 12. Hussein SJ, Jain R, Shlipak MG, Ansari M, Massie BM. Chronic heart failure is not an independent cause of anemia. *J Card Fail.* 2003;9:19-22.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294-9.
 17. Taylor JE, McLaren M, Henderson IS, Belch JJ, Stewart WK. Prothrombotic effect of erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7:235-9.