



Anemia y Falla Cardíaca

Efraín Gómez - Colombia
Médico Internista - Cardiólogo
Jefe de la Unidad de Cuidados
Intensivos y Coronarios de la Clínica Shaio
Profesor de la Universidad de la Sabana

Existe una clara correlación entre la presencia de anemia y la condición cardíaca más deteriorada, o sea, que en la medida en que la condición cardíaca es peor, la condición o la presencia de la anemia en ese subgrupo de pacientes es mayor. Cuando miramos registros donde la selección de los pacientes es mucho mayor para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, llegamos a rangos de prevalencia de insuficiencia cardíaca cercanas al 20%.

Condiciones asociadas

En primer lugar tenemos la edad, el sexo femenino, la mayor severidad de la insuficiencia cardíaca congestiva y hay una clara correlación que de hecho las intervenciones han logrado disminuir con el mayor número de hospitalizaciones, condiciones muy importantes que están asociadas y que también acompañan a la anemia en insuficiencia cardíaca: la diabetes mellitus, la falla renal, la hipertensión arterial, el mayor uso de diuréticos, lo cual puede estar correlacionado con una mayor severidad de la enfermedad misma y una mayor respuesta inflamatoria, o sea, los pacientes con una actividad del sistema pro-inflamatorio, que son los pacientes que realmente están en una condición de insuficiencia cardíaca congestiva mucho mayor.

Cuando uno busca una causa específica, que uno pudiera decir hay una causa absoluta y específica de la anemia de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, probablemente no la encontrará. La que más se acerca es la anemia asociada a la condición de enfermedad crónica, que es la que más se correlaciona con la presencia o no de anemia e insuficiencia cardíaca; acompañado de alteraciones de la eritropoyetina, resistencia a la misma, deficiencia de hierro y otros hematínicos, hay una anemia asociada a la inflamación, hay componentes relacionados con la hemodilución y algunos aspectos están relacionados con el uso de medicamentos.

Con relación a las anomalías hematínicas que acompañan a la anemia en insuficiencia cardíaca, la deficiencia de vitamina B₁₂ y ácido fólico es muy poco común, por lo menos asociada o encontrada en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Si se sospecha, probablemente hace parte de la investigación, pero no es lo que más frecuentemente vamos a hallar en estos pacientes; y las deficiencias de hierro tienen variaciones de acuerdo con las estadísticas de entre el 5% y el 21%.

Encontrar un hierro bajo, una ferritina baja se ha visto en el 43% de los pacientes con falla cardíaca, pero la presencia en el cuadro hemático de una anemia microcítica se encuentra solamente en el 6% de los casos. Eso es bien interesante porque a pesar de encontrar estos hallazgos no necesariamente los vamos a identificar en el cuadro hemático en un paciente que tenga realmente anemia o no.

Está bien documentado que los depósitos de hierro están depletados en la médula ósea en un 73% de los casos en los pacientes en los cuales encontramos hierro sérico, ferritina y eritropoyetina dentro de los rangos normales, o aparentemente normales. Entonces estamos en una situación que no se convierte tan fácil en definir cuándo estamos en presencia en realidad de la anemia o al menos de unos depósitos de hierro depletados en pacientes en los cuales en el cuadro hemático, en los parámetros normales de medición no encontramos la presencia de anemia.

El hierro no disponible para la eritropoyesis es realmente lo que simula estas dos condiciones, si vemos la gran cantidad de hierro depletado en la médula ósea puede estar relacionado perfectamente con la pérdida o la alteración de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y la deficiencia absoluta de hierro se encontraría bastante común en los pacientes con anemia y falla cardíaca.

Anemia relacionada o no con disfunción renal

Los componentes relacionados con la deficiencia de hierro o ferritina baja es mucho mayor cuando aparecen alteraciones de la filtración glomerular en los pacientes con falla cardíaca. La presencia o no de la anemia se relaciona más con alteraciones en lo que tiene que ver con la ferritina y el hierro, que con alteraciones de los otros parámetros hematínicos que se relacionan con las alteraciones o la presencia de anemia en la falla cardíaca congestiva.

Mecanismos

La producción de la eritropoyetina se ve atenuada con la gran alteración de las citoquinas pro-inflamatorias que acompañan al deterioro progresivo de la enfermedad renal hacia una fase renal mucho más avanzada. Por lo tanto, a pesar de una respuesta "fisiológica", el aporte de oxígeno a nivel renal con la producción de la eritropoyetina se va a ver atenuada con la producción marcada de citoquinas pro-inflamatorias. Por lo tanto, vamos a encontrar realmente, si se midieran los niveles de producción de la eritropoyetina, que podrían encontrarse "normales", pero en realidad lo que existe es una alteración de la relación de la eritropoyetina observada con la realmente predicha para la condición del paciente o de la falla cardíaca

Por esto, hacer las mediciones probablemente no nos va a servir mucho sino realmente lo que se llama la relación observada y predicha de los niveles de la eritropoyetina en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. También hay una relación con la caída de la filtración glomerular y empezamos a encontrar en etapas más tempranas,

incluso cuando no hay parámetros muy claros de presencia de la anemia, un aumento del volumen vascular en esos pacientes, no detectado por los métodos clínicos que normalmente hacemos, o sea encontrar clínicamente un paciente con reflujo yugular, hepatomegalia etc., nos va a decir realmente que tenemos un aumento del volumen vascular, pero en las fases iniciales la detección puede no ser muy fácil. Sin embargo, con métodos específicos nos vamos a dar cuenta que realmente ese grupo de pacientes en etapas relativamente, o en clases funcionales no tan deterioradas, ya encontramos un aumento del volumen vascular o del volumen intracelular que se correlaciona con aspectos relacionados con la anemia asociada a la hemodilución.

Secuencia del compromiso renal con deterioro de la función cardíaca

En la medida en que tenemos una falla cardíaca en la cual la función ventricular se va deteriorando, empieza a alterarse la perfusión renal y empiezan a ocurrir las alteraciones a nivel de la perfusión renal y a nivel de la producción aumentada de la eritropoyetina, aparece, llamémoslo si quiere, resistencia a la eritropoyetina o cualquier otro nombre que le queramos dar, y se supone que vamos a tener de alguna forma, de acuerdo a la respuesta, una eritropoyesis que nos va a permitir de alguna forma sostener una hemoglobina normal.

A medida que se deteriora la función ventricular se va alterando la perfusión renal, así que vamos a tener una disfunción renal mucho más marcada, que nos va a traer por una parte la retención de volumen que va a contribuir al fenómeno de la anemia y vamos a obtener una alteración mucho más importante o una pérdida de la relación de la eritropoyetina con relación a la eritropoyetina predicha y va a empeorar el cuadro de anemia en estos pacientes.

Otros factores

De los factores que cada vez cobran más fuerza, son los estímulos inflamatorios. Se generan muchos fenómenos, especialmente en lo que tiene que ver con la hepcidina, que es prácticamente como el actor o el regulador del manejo del hierro en diferentes puntos que tienen que ver con la absorción intestinal del hierro, con la movilización del hierro, específicamente también con el atrapamiento celular a nivel de los macrófagos o hepatocitos y con relación a la disminución de la saturación de la transferrina.

Esta actividad inflamatoria aumenta marcadamente los niveles de hepcidina y los pacientes casi que hacen una retención de hierro a nivel intracelular o de depósitos y eso hace que el hierro disponible para la eritropoyesis no esté en forma adecuada, probablemente los depósitos podrían ser eventualmente normales, por lo tanto la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis sería un factor muy importante y sería uno de los patrones que frecuentemente vemos asociados en los pacientes con anemia asociada a la enfermedad crónica y que hace parte fundamental de la presencia de la anemia en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Entre mayor porcentaje se

identifica la presencia de anemia en los pacientes con falla cardíaca más frecuentemente la anemia se asocia con enfermedad crónica.

La disminución de la síntesis endógena de eritropoyetina y otros más que tienen que ver específicamente a nivel de la médula ósea o la disminución de la respuesta a la eritropoyetina, la inhibición de precursores eritroides, etc. y otros; así que existe una gran cantidad de fenómenos asociados desde el punto de vista teórico y de investigación que probablemente también contribuyen de alguna forma a los mecanismos de la anemia en los pacientes con falla cardíaca congestiva.

Si juntásemos todos los parámetros que están relacionados para explicar de alguna forma la presencia de la anemia en nuestros pacientes, la vamos a explicar por diferentes rutas:

- 1) La activación del sistema neurohumoral, que tiene que ver con el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso autonómico.
- 2) La sobrecarga hídrica asociada al estímulo neurohumoral y a la función ventricular izquierda, que nos va a generar el fenómeno de la hemodilución.
- 3) La misma actividad del sistema autonómico nos va a generar la hipoperfusión renal, la caída de la tasa de filtración glomerular que va a contribuir de una forma significativa también a la aparición de la anemia generando una inhibición de la actividad de la producción de la eritropoyetina
- 4) La actividad directa sobre la médula ósea con los fenómenos relacionados con la hipoperfusión, la actividad inflamatoria marcada a través de la hepcidina y otros factores que bloquean la liberación de hierro del sistema retículoendotelial y el empeoramiento de la anemia.

Por lo tanto, vamos a tener una clara correlación y un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca de nuestros pacientes a través de cualquiera de las rutas que identificamos allí para la progresión de la insuficiencia cardíaca.

Consecuencias fisiopatológicas

Desde el punto de vista hemodinámico, nos enfrentamos con una situación en la cual la anemia empieza a empeorar la condición clínica de nuestros pacientes. Uno es la hipoxia tisular que acompaña a una vasodilatación periférica. Vamos a tener pacientes con fenómenos de hipotensión arterial mucho más sostenidos, esta hipotensión sostenida obviamente sobre-activa aún más al sistema renina-angiotensina y a otros sistema neuro-humorales que a la larga terminan empeorando lo que tiene que ver con la tasa de filtración glomerular; van a aumentar el volumen vascular, vamos a tener un gran aumento del volumen plasmático extracelular y estos fenómenos, que los denominamos fenómenos biomecánicos, parece que no solamente el fenómeno neuro-humoral sino también el fenómeno biomecánico; contribuyen al empeoramiento de la remodelación ventricular, a la carga ventricular izquierda, al aumento incluso de la masa ventricular izquierda, que son todos componentes desde el punto de vista biomecánico, desde el punto de vista neuro-humoral de remodelación ventricular y empeoramiento de la falla cardíaca; y ese empeoramiento de la falla cardíaca va a

empeorar el cuadro de la anemia. Por esto, cuando se pretenden hacer intervenciones para disminuir el componente de anemia en los pacientes con falla cardíaca, el manejo también se dirige al bloqueo neurohumoral, etc. Cada punto de intervención en las consecuencias fisiopatológicas de la falla cardíaca que yo pueda intervenir es bienvenido para poder mejorar el pronóstico en nuestros pacientes y disminuir la mortalidad.

Relación anemia y falla cardíaca

Se quería mirar qué papel representaba la anemia en pacientes con función sistólica preservada y al hacer el análisis tanto retrospectivo como prospectivo, los pacientes que tenían anemia tenían la mayor mortalidad, incluso en falla cardíaca con función sistólica preservada, que en muchos casos es un paso anterior a la aparición de la falla cardíaca con función sistólica deprimida. Si bien es cierto que no en todos, sí en algún tipo de pacientes es importante esta condición; y la relación es perfecta a los dos años, con la presencia de anemia en los pacientes tanto en el estudio retrospectivo como en el análisis prospectivo.

Si miramos los puntos de corte en los cuales aparecía una mayor mortalidad con una diferencia estadísticamente significativa, los rangos estaban entre 10 y 11.9 g/dL en ambos grupos, tanto en el prospectivo como en el retrospectivo. Pero miren ustedes que empieza a aparecer otra condición como si fuese una curva J, o sea los niveles elevados de hemoglobina también se correlacionan con mortalidad en ambos grupos, en falla cardíaca con función sistólica deprimida y en falla cardíaca con función sistólica preservada.

En la conclusión se muestra que más de la mitad de los pacientes con falla cardíaca en esa comunidad que estudiaron estaban anémicos, la prevalencia aumentaba en el tiempo. Los pacientes con falla cardíaca con función sistólica preservada tenían mayor prevalencia comparados con los de función sistólica deprimida en ese análisis y la anemia estuvo asociada con una mayor mortalidad, pero los niveles de hemoglobina seguían un comportamiento en curva J, o sea más caída mayor mortalidad y mayores niveles de hemoglobina se asociaban con una mayor mortalidad en este grupo de pacientes. Con el sólo hecho de no tener anemia ya es mucho mejor la mortalidad que aquellos con la misma condición de función sistólica deprimida o función sistólica preservada y asociada a la anemia.

En la relación de pacientes-riesgo, ajustada de acuerdo a los niveles de hemoglobina, a más caída de los niveles de hemoglobina en ambos grupos, la mortalidad era mucho mayor, aunque si se mira en detalle la función sistólica deprimida, con caídas mucho menores de la hemoglobina, hay una mayor mortalidad comparativamente con el grupo de función sistólica preservada. Se calcula que por cada caída de g/dL de hemoglobina, la mortalidad y la insuficiencia cardíaca aumentan un 13%. Los niveles de hematocrito se correlacionan perfectamente con una menor sobrevida,

observándose una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con falla cardíaca avanzada.

Relación entre hemoglobina y clase funcional

Existe una clara correlación entre la caída de la hemoglobina y la caída de la clase funcional de los pacientes. En la insuficiencia cardíaca congestiva también se ha demostrado una mejor supervivencia en los pacientes que no tenían grandes variaciones de los niveles de hemoglobina en el seguimiento y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. No cabe duda de que la anemia en realidad se asocia a un pobre resultado clínico en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente en lo que tiene que ver con los puntos combinados de mortalidad y hospitalización y con insuficiencia cardíaca congestiva.

Mortalidad

No cabe ninguna duda de que la anemia se relaciona con una mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La mayoría de los estudios están realmente a favor y documentan la presencia de una mayor mortalidad en ese subgrupo de pacientes, y muestran también que existe una relación entre los niveles de la hemoglobina, en la que a más caída de los niveles de hemoglobina, vamos a tener una mayor mortalidad por año en ese grupo de pacientes o sea que hay una correlación directa en la insuficiencia cardíaca congestiva y la aparición de la anemia con relación a la mortalidad.

Según metaanálisis, la anemia está presente en un tercio de la población de pacientes con falla cardíaca, es un factor pronóstico completamente independiente para mortalidad de los pacientes afectados, independientemente de tener falla cardíaca ya sea con función sistólica preservada o función sistólica deprimida. Ahora bien, por cada 1% de reducción del hematocrito, la mortalidad puede variar entre el 2% y el 3% en el análisis de estos estudios.

Si tenemos pacientes con la misma clase funcional pero algunos con anemia, inmediatamente la mortalidad cambia, tiene mucha mayor mortalidad, así tengan la misma clase funcional aquellos con anemia, así que es un factor de mortalidad claramente establecido.

Tratamiento

Respecto al hierro intravenoso, existe sugerencia con base en estos estudios clínicos que podría estar a favor de que estos pacientes se pueden beneficiar con el uso de hierro intravenoso sólo para los pacientes con falla cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva. Vamos a esperar más estudios en curso y vamos a ver si esos estudios realmente nos van a documentar con mayor certeza si eso puede reducir o no la mortalidad en los pacientes.

Respecto a la eritropoyetina en insuficiencia cardíaca congestiva, un metaanálisis definitivamente sugiere relación con la mortalidad, no muestra una mortalidad que fuera estadísticamente significativa, sólo muestra la tendencia pero no muestra una reducción; pero definitivamente sí demuestra una reducción en el riesgo de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes que fueron tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis.

En conclusión, en el metaanálisis muestran que en los pacientes con falla cardíaca crónica, el tratamiento con estimulantes de la eritropoyesis no está asociado a una mayor mortalidad o a más eventos, que era una cosa que tenía en duda, por lo menos tenemos certeza de la seguridad y se observa un efecto benéfico en las hospitalizaciones por falla cardíaca crónica.

Obviamente estos resultados están en contraste con algunos de los estudios que se ven en pacientes con cáncer en enfermedad renal, ustedes recuerdan que parecía que no mostraba tanta seguridad como la que estamos viendo en este metaanálisis de pacientes con insuficiencia cardíaca y soportan un estudio fase III para evaluar la mortalidad y la morbilidad de los pacientes anémicos con falla cardíaca crónica. Este metaanálisis sí refuerza el hecho de que debemos estar *ad portas* de iniciar un estudio clínico para ver la reducción de la mortalidad con la intervención en estos pacientes, y ¿por qué? por todos esos potenciales efectos benéficos que puede tener la eritropoyetina, que seguramente se van a mencionar más adelante y que pueden ser muy interesantes.