



CRAS - Tratamiento

Jorge Toblli- Argentina

Medicina Interna y Nefrología

Profesor de la Universidad de Buenos Aires y de la

Universidad Católica de Argentina

Jefe del Laboratorio de Medicina Experimental de Buenos Aires

La anemia es un factor común en insuficiencia cardíaca y sin ninguna duda está asociada a pobres pronósticos, tal como claramente se vio en un importante estudio de más de 12000 pacientes que iniciaban su insuficiencia cardíaca. Estos autores definieron en un seguimiento importante, más de 1800 días, la curva acumulativa de vida y fíjense que claramente aquellos que tenían anemia se separaban infelizmente de los que no tenían anemia en cuanto a sobrevida se refiere. También se ha mencionado que los niveles de hemoglobina se asocian a peor pronóstico en términos de sobrevida cuando se les observa, por ejemplo, en este estudio en particular de 12 meses y fíjense que el punto más bajo está por debajo de 12.3 de hemoglobina lo cual complica muchísimo la sobrevida de estos pacientes.

Renaissance trial, un trial importante de casi 1000 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva cuyo prevalencia o incidencia de anemia fue del 12% definida como igual o menor de 12 gm siendo importante que por cada gramo mayor de hemoglobina por decilitro de la línea basal, el riesgo de mortalidad fue disminuyendo en un 15.8% y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue 12.4% menor, Esto significa que estos pacientes que conservaban un nivel de hemoglobina mayor sin ninguna duda iban a estar beneficiados no solamente porque se iban a morir menos sino porque iban a sufrir menos hospitalizaciones y el sistema de salud, acá ya lo pongo en términos de economía en salud, se iba a ver beneficiado en menor permanencia de estos pacientes a nivel hospitalario lo cual es algo no menor en cualquier parte del mundo pero especialmente en países con severas dificultades económicas en materia de salud, como en Latinoamérica.

Levin hace ya 10 años, en American Journal Kidney Dis, informa claramente que la relación entre tiempo, función renal disminuida y aumento del tamaño cardíaco era un hecho concreto, por lo tanto en pacientes con insuficiencia renal crónica la relación final en cuanto a equilibrio de hematocrito y masa ventricular izquierda es algo a tener en cuenta y algo a cuidar en nuestro pacientes. Esta situación, por supuesto, no existe o está rota o perturbada en aquellos pacientes que tienen síndrome de anemia cardiorenal, insuficiencia renal crónica y bajo hematocrito sin ninguna duda una verdadera bomba de tiempo y ¿qué pasa con la función ventricular izquierda?

La anemia es un predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con diagnóstico de creatinina elevada, o sea, tengo un paciente con diagnóstico de creatinina elevada y voy a ver qué pasa con la hemoglobina y observo que en este tipo de pacientes como fue publicado en Jason hace un par de casi tres años atrás, fíjense que en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, aquellos que tenían menos de 10 g de hemoglobina, cifras mayores en aquellos que por otra parte tenían mayor hemoglobina o sea, 15 gr ó más, cuyas cifras fueron mucho más acotadas. Un dato de la nefrología nos indica que mirar la creatinina es también mirar el corazón y mirar la anemia, o sea, mirar la hemotología del paciente, mirar la función ventricular de ese paciente ante un paciente con creatinina elevada.

Lo han mencionado dos speakers precedentes sobre por qué la anemia genera hipoxia, alteración de la vasodilatación periférica, caída de la presión arterial, estos genera actividad del sistema nervioso simpático, menor flujo renal, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por supuesto el sistema neurona antidiurética, generando retención de fluidos y expansión plasmática que determina cambios en los diámetros del ventrículo no solamente hemodinámicos sino fundamentalmente morfológicos a través del sistema de gatillos de apoptosis y de hipertrofia ventricular izquierda. Finalmente, el producto, en conclusión de todo este mecanismo fisiopatológico es la insuficiencia cardíaca agravada por la anemia.

Opasich European Heart Journal hace unos 4 años indica claramente que la producción de eritropoyetina está disminuida y que la deficiencia de hierro en forma funcional o absoluta para la eritropoyesis son ambas las causas más importantes de anemia en estos pacientes con enfermedad crónica cardíaca tanto en hombres como en mujeres.

Resistencia a eritropoyetina, deficiencia de eritropoyetina, ambas cosas se ven en estos pacientes dependiendo de la situación mórbida que generó el cuadro renal y el cuadro de insuficiencia cardíaca. Sin ninguna duda, cuanto mayor compromiso de función renal tengan nuestros pacientes; no obstante, como claramente se dijo, el riñón remanente genera una sobreproducción de eritropoyetina que no alcanza a cubrir las necesidades acordes al nivel de hemoglobina que presentan estos pacientes. Entonces, verdaderamente al tener masa nefronal disminuida, por más que esas pequeñas nefronas o esas pequeñas masas renales funcionantes generen eritropoyetina, no alcanza tal efecto y de ahí, otra forma de eritropoyetina resistencia que vamos a ver brevemente.

Deficiencia de hierro. Sin ninguna duda la deficiencia de hierro nutricional en cras es más frecuente, ¿por qué? Porque estos pacientes tienen mala nutrición especialmente por diferencias socioeconómicas, diferentes aspectos regionales, fundamentalmente en nuestros países en Latinoamérica pero en especial en Asia y África ya que es un problema mundial de este tipo de regiones: malnutrición.

Mala absorción gastrointestinal. Muchos de estos pacientes tienen interacción de drogas, tienen cierta toxicidad urémica con gastropatía urémica y alteraciones en el tracto gastrointestinal por insuficiencia renal crónica avanzada; la mayor parte de los pacientes con insuficiencia cardíaca Utilizan aspirina, la gastritis urémica y la situación de proteinuria que asociada a pérdida de hierro.

Relación medicamentos y anemia

Por supuesto que hay una relación. Tanto los inhibidores de la enzima convertidora como los bloqueantes de la angiotensina en su bloqueo ATN1, son los dos principales fármacos junto con los nuevos betabloqueantes de tercera generación como el carvedilol. En un estudio interesante de hace un par de años, se analizaba metoprolol y carvedilol. Carvedilol es una droga excelente para los pacientes con insuficiencia cardíaca como bien sabemos clínicos, cardiólogos y nefrólogos pero en ese estudio los autores observaron que carvedilol tenía un cierto efecto de disminución de las cifras de hemoglobina y hematocritos, no así la utilización de los pacientes con metoprolol.

¿Por qué tratar la anemia en insuficiencia cardíaca?

El beneficio podría ser que mejoramos el suministro de oxígeno y es lógico, damos más transportadores de oxígeno que son los glóbulos rojos, mejoramos la tolerancia al ejercicio tan importante en este tipo de población, controlamos el remodelado negativo y controlamos el efecto anti-apoptico. El gran desafío sería mejorar la calidad de vida, menor número de hospitalizaciones y mayor sobrevida en general; estos son algunos aspectos que todavía en los estudios no quedan totalmente claros pero hay información bastante prometedora que estimula a seguir trabajando en el tema.

Riesgos potenciales

Bueno, especialmente el aumento de trombosis que quiero enfatizar cuando no tenemos demasiado en cuenta nivel de plaquetas del paciente en relación a la deficiencia de hierro; hoy por hoy, conocemos un grupo de autores que estamos trabajando en el tema entre aumento de plaquetas en relación a deficiencia de hierro en este tipo de población por insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal y lo que hemos observado va a ser motivo de comunicación en los próximos meses en American Society Nephrology.

En pacientes con cras, donde nuestro grupo va a comparar claramente el beneficio de reposición de hierro en pacientes con cras y deficiencia de hierro evidenciada con un mayor incremento en las plaquetas que cuando uno los trata, las plaquetas descienden a valores más controlados. Este tema en pacientes que usan eritropoyetina no es tenido en cuenta y uno agrega intempestivamente eritropoyetina probablemente haya un incremento en los episodios trombóticos porque esa trombocitosis reaccionaria a la deficiencia de hierro se potenciaría con el efecto de la eritropoyetina, o sea, tener en cuenta este aspecto al tratar a nuestros pacientes.

Activación plaquetaria, hipertensión, esto se ha visto en eritropoyetina, no en hierro pero sí en eritropoyetina en dosis importantes; lo que hemos aprendido es a moderar la utilización de eritropoyetina justamente por algunos aspectos; el aspecto de echar un vistazo primero al hierro a ver si es adecuado, echar un vistazo a la cifra de tensión a ver cómo se modifican o sea, cuidar un poco este aspecto no solamente en relación a las plaquetas sino en cuanto a la hemodinamia e hipertensión porque sin ninguna duda, las dosis altas de eritropoyetina podrían estar asociados a: inicio de hipertensión o agravamiento de hipertensión en pacientes que venían siendo controlados bien con antihipertensivos, activación endotelial probablemente por la hiperviscosidad generada por un incremento rápido del hematocrito lo cual es otro aspecto a tener en cuenta. ¿Cómo elevar el hematocrito? ¿Cómo elevar la cifra de hemoglobina en forma escalonada y no en forma exabrupta ya que podría generar severos problemas?

Insuficiencia renal más anemia, hipertrofia ventricular izquierda, grave problema. Ya que la anemia induce cambios significativos en vasos y en corazón, considerando que la enfermedad cardiovascular es altamente prevalente en aquellos pacientes que sufren insuficiencia renal crónica, nos decidimos en nuestro laboratorio de investigación ver en un modelo de ratas de insuficiencia renal crónica con desarrollo de enfermedad cardíaca, o sea, un caso experimental, qué pasaba con el hierro, qué pasaba con la EPO, qué pasaba con la hepcidina que es un factor que regula el metabolismo del hierro y publicamos este estudio.

En el clásico modelo de nefrectomía 5/6 o sea, saco un riñón y hago la ablación sectorial a través de ligadura de la arteria polar como ustedes ven claramente aquí, de ambos polos del riñón contralateral para isquemiarse esos dos polos y generar solamente 1/3 de un solo riñón y el otro afuera, o sea, quedo con 1/6 de función renal funcionando, es una enfermedad renal progresiva que genera cambios como habitualmente ocurre en nuestros pacientes en cuanto a desarrollo de hipertensión, desarrollo de proteinuria, desarrollo de aumento de compuestos nitrogenados de creatinina, defensores de creatinina, glomérulo-esclerosis, en cuanto a morfología renal e hipertrofia ventricular izquierda.

¿Qué pasó con el hierro? Lo seguimos a seis meses, ¿qué paso con el hierro sérico en 6 meses? Claramente el grupo sometido a la nefrectomía, el grupo sham en medicina experimental es un grupo control en el cual uno anestesia al animal, le manipula en una semana una incisión el riñón de un lado, lo cierra no se ve nada, toma a los 15 días lo mismo en el segundo riñón, lo cierra, o sea esta sometido para los que no están demasiado familiarizados con medicina experimental al mismo estrés quirúrgico anestésico y quirúrgico del grupo nefrectomizado para tener controlada esa variable.

¿Qué pasó con la saturación de transferrina que bajo también? O sea, hierro abajo, transferrina baja en el grupo remanente, a través de ecocardiografía particular, con traductor ideal para este tipo de ratas, exactamente aquel traductor que usa en pediatría para obtener las mejores imágenes, observamos que la fracción de

acortamiento de estos animales, o sea, como un marker de función ventricular izquierda estaba disminuida versus los controles.

¿Qué ocurrió con el tamaño del corazón? Bueno, evidentemente eran corazones más grandes que los controles, claramente observados en estas imágenes y graficados en las barras.

Cuando relacionamos y este es un dato importante, ¿qué ocurría entre la fracción de acortamiento y los niveles de hierro sérico observado? Aquí, vi una correlación interesante y positiva con significancia estadística entre niveles más bajos de hierro y peor función de acortamiento y al revés, o sea, que es mejor tener mayor cantidad de hierro circulante para tener una fracción de acortamiento adecuada.

¿Qué ocurrió con el mecanismo apoptoico? Recién hemos escuchado que la apoptosis está gatillada en esto y justamente este es un dato a tener en cuenta, entonces ¿qué ocurre con la apoptosis a través de un marker? ¿Qué es la capasa 3? Es una de las proteínas involucradas en la cascada del mecanismo apoptoico que se expresa en núcleos en ese momento; estos cardiomiocitos tienen positiva esa proteína, en el tejido mayor cantidad de apoptosis va a tener ese miocardio y fíjense cómo la relación es inmersa cuanto más hierro hay, menos apoptosis, o sea, menos capasa 3, esto es algo interesante.

¿Qué pasó con la ferritina no circulante y no con la ferritina en tejido? Fíjense el depósito tisular disminuido de ferritina en las ratas nefrectomizadas mientras que las otras, los controles permanecían mejor y esto es lo significativo.

Pero vamos allá a un componente importante, un componente sensible, una proteína sensible que es gatillada, que es inducida en situaciones de hipoxia tisular y esta se llama “hipoxia inducida del factor 1 alfa” que esto es en tejido, gatillado por la hipoxia lo cual es un marcador muy interesante y fíjense cómo la hipoxia induce factor 1 alfa en este tejido miocárdico sobre expresado en estas técnicas de peroxidadas versus los controles champ lo cual también resultó significativo. Cuando relacionamos el nivel sérico de hierro con el número de células positivas en cardiomiocitos para HIF, observamos exactamente una relación inversa, a mayor hierro menos HIF y a mayor HIF menos hierro.

Otro gran marcador de la clínica es el factor de necrosis tumoral alfa. TNF- α es un excelente marcador de inflamación y fíjense cómo con estas técnicas de inmunoperoxidasas en tejido miocárdico está expresado en mayor cuantía versus champ y la relación entre otra vez el hierro sérico y TNF- α es inversa, a mayor hierro menor TNF- α . La interleuquina 6 es otro marcador de inflamación que está gatillado, claramente se mencionó aquí, lo ha mencionado el profesor Muñoz en su primera charla ayer sobre la importancia de inflamación crónica e interleuquina 6, TNF- α e interleuquina 6, hierro sérico e interleuquina y relación inversa.

Finalmente, la vedette del transporte es la hepcidina, no en el macrófago, no en el enterocito sino en el corazón con estas técnicas de inmunofluorescencia con la gentileza de un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard quienes me cedieron un anticuerpo monoclonal contra hepcidina que pude utilizar en estas técnicas de inmunofluorescencia en mi experimento; ellos habían utilizado solamente en hipoxia y habían obtenido datos positivos pero nunca en insuficiencia crónica y realmente esta gentileza del Doctor Quasic, co-autor de este trabajo en Paper of Nefrology del año pasado, se pudo objetivizar cómo la hepcidina está en mayor cuantía en estas imágenes como veo en rojo, esto es dapi para diferenciar los núcleos, dapi es azul, hepcidina es roja en el grupo control y fíjense que la cuantificación está a favor del grupo nefrectomizado.

Podemos concluir que la disminución de la función ventricular izquierda asociada a deficiencia real de hierro en ratas con enfermedad crónica. Sobre producción de HIF y activación de caspasas, mecanismo apoptoico, asociadas con deficiencia de hierro y marcadores de inflamación y finalmente que la hepcidina parece tener un rol protagónico en este proceso.