

Anemia en la insuficiencia cardiaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas

Carlos Caramelo^a, Soledad Justo^a y Paloma Gil^b

^aInstituto de Investigaciones Médicas. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

^bHospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Aunque la anemia ha pasado a ocupar un plano relevante en la concepción patogénica actual de la insuficiencia cardiaca (IC), se trata aún de una entidad rodeada de incógnitas. La prevalencia de anemia y su importancia clínica en la población con IC son muy elevadas. Sin embargo, no se han establecido aún con certeza suficiente los objetivos de tratamiento de la anemia en la población con IC. El presente trabajo revisa aspectos clínicos y fisiopatológicos de esta forma particular de anemia, con especial atención a los mecanismos celulares y moleculares de regulación, y sus implicaciones en el tratamiento.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Anemia. Enfermedad renal crónica. Eritropoyetina. Hierro. Inflamación. Interleucinas. Hepcidina.

Anemia in Heart Failure: Pathophysiology, Pathogenesis, Treatment, and Incognitae

Although anemia now occupies an important place in our present understanding of the pathogenesis of heart failure, the condition is surrounded in mystery. Anemia is highly prevalent in patients with heart failure and is of great clinical significance. However, the treatment targets for anemia in patients with heart failure have still not been accurately defined. The present article reviews of the clinical and pathophysiological characteristics of anemia in this context. Particular emphasis has been placed on cellular and molecular regulatory mechanisms, and their implications for treatment.

Key words: Heart failure. Anemia. Chronic renal disease. Erythropoietin. Iron. Inflammation. Interleukins. Hepcidin.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La anemia asociada con la insuficiencia cardiaca (IC) es un hecho conocido, pero poco considerado en la práctica clínica. Trabajos precursores¹ que señalaron el papel de la anemia como factor de riesgo dentro del complejo de la IC, tuvieron notables dificultades de aceptación. Recientemente, esta situación ha dado un giro notable y la anemia ha pasado a ocupar un plano más relevante en la concepción patogénica de la IC. Como dato ilustrativo, mientras la anemia no se mencionaba en las guías clínicas² de IC de Estados Unidos entre 1999 y 2001, en las de 2005 se la reconoce como frecuente y asociada con morbilidad³. A partir de este momento, los datos se han multiplicado, y una reciente revisión de aspectos nuevos de la IC concede un

papel patogénico relevante a la anemia⁴, por encima del mencionado en las guías europeas de IC⁵. Este reconocimiento ha generado una notable expectativa respecto al posible papel beneficioso del tratamiento de la anemia en la historia natural de la IC. Esta expectativa, sin embargo, no se ha acompañado de una sistematización del estudio y el tratamiento. Se observa, en cambio, un incremento progresivo de la aplicación de medios terapéuticos, no siempre suficientemente individualizados y sistematizados. En conjunto, la anemia de la IC está aún rodeada de incógnitas, que conciernen sobre todo a su patogenia y a su importancia evolutiva en la IC, constituyendo un terreno en el que todavía la opinión suele predominar sobre las pruebas científicas.

EPIDEMIOLOGÍA Y MAGNITUD DEL PROBLEMA

La prevalencia depende de la población en estudio y la comorbilidad

En las series publicadas, el porcentaje de pacientes en los que la IC se acompaña de anemia difiere am-

Correspondencia: Dr. C. Caramelo.
Instituto de Investigaciones Médicas. Fundación Jiménez Díaz-Capio.
Universidad Autónoma de Madrid.
Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: ccaramelo@fjd.es

Recibido el 2 de febrero de 2007.

Aceptado para su publicación el 14 de junio de 2007.

pliamente^{6,7}. Estos porcentajes van desde el 9,9%⁸ hasta más del 50%⁹. Esta variabilidad depende en parte de las diferencias entre las poblaciones analizadas –comorbilidad, clase de la New York Heart Association (NYHA)–, pero sobre todo del punto de corte utilizado para la definición de anemia.

Los pacientes con anemia e IC tienden a ser ancianos, mujeres, con clase funcional III-IV de la NYHA, con más tratamiento farmacológico, más comorbilidad (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica [ERC], hipertensión arterial), así como mayor tiempo de hospitalización y número de reingresos^{6,10}, pero estos individuos no suelen ser los que habitualmente se incluyen en los ensayos farmacológicos¹¹. Como ejemplo, en un análisis en pacientes ancianos, más de la mitad tenía hemoglobina < 12 g/dl y, de ellos, el 79,1% se encontraba en clase IV de la NYHA¹². Muchos datos 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^{12,13}.

La estimación de prevalencia depende de la definición de anemia

Un inconveniente principal a la hora de valorar los datos poblacionales es que no se han empleado puntos de corte uniformes para definir la anemia. En el momento actual, estamos ante una situación todavía inestable en términos de definición. El ejemplo más claro se obtiene en lo que ocurre en los pacientes renales. En los individuos con ERC, la National Kidney Foundation (NKF), en sus guías de 2000, definía la anemia como una hemoglobina < 12,0 g/dl en varones y mujeres posmenopáusicas¹⁴. En una nueva versión de esas guías (2006), estos límites se elevaron a < 13,5 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres¹⁵. Sin embargo, la publicación de nuevos trabajos en los meses siguientes a la aparición de estas guías modificadas (v. apartado «Perspectiva actual») ha llevado a su revisión inmediata, y se encuentra en proceso de redacción una tercera versión en la que se retornará a valores diana de hemoglobina menores (Adeera Levin, comunicación personal, 2007). En conjunto, esta inestabilidad del tema es una clara invitación a la cautela a la hora de establecer objetivos en la anemia de la IC.

En una revisión sobre la prevalencia de anemia en la IC⁶ se observa que el punto de corte más usado es una hemoglobina < 12 g/dl. No es un detalle banal, ya que un cambio en el punto de corte en 1 g/dl de hemoglobina o un 1% de hematocrito varía sustancialmente la tasa de prevalencia⁹. Por ejemplo, en la EuroHeart Failure Survey¹⁶, la estimación de la prevalencia de anemia se incrementaba a 33% con el punto de corte en 12 g/dl. Por último, la Organización Mundial de la Salud utiliza como límites una hemoglobina < 12 g/dl en mujeres menstruales y < 13 g/dl en varones y en mujeres posmenopáusicas.

En esta línea de interpretación, una idea central es que, desde el punto de vista cardiovascular, no hay anemia asintomática. Esto hace que la clasificación de un individuo como anémico y, por tanto, susceptible de ser tratado adquiera una proyección insospechada en términos de la posible aplicación de recursos farmacológicos de alto coste.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La IC, como otras enfermedades crónicas, prácticamente no existe fuera de la especie humana. Los mecanismos adaptativos son una modificación de respuestas fisiológicas, originariamente desarrolladas para otros fines. La anemia en la naturaleza depende casi exclusivamente de la hemorragia e induce la activación de mecanismos dirigidos a mantener la perfusión y el aporte de oxígeno a los tejidos, pero también a la conservación de volumen. Centrada en la hemorragia, se organiza una respuesta integral con acciones en diversas zonas, que incluye vasoconstricción y trombosis, retención de líquidos, estímulo de la eritropoyesis y reparación de vasos. Es de interés observar que el principal sistema competente para inducir vasoconstricción sostenida, el eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), es también el pivote de un mecanismo capaz de activar muchas de las funciones mencionadas, incluida la cicatrización fibrosa vascular.

Secuencia patogénica: anemia como favorecedora de insuficiencia cardiaca

En la figura 1 se muestran algunas de las posibles causas y consecuencias de la anemia en la IC, que se completan con las mostradas en la tabla 1. La anemia puede causar hipoxia tisular, que se acompaña de acidemia láctica, vasodilatación e hiperdinamia circulatoria. En individuos con IC de grado III-IV de la NYHA, el mayor determinante de la hipoxemia es el bajo gasto, en el que ocurre hipoxia tisular incluso sin anemia significativa¹⁷. En la IC, la vasodilatación anémica puede estar ausente debido al predominio de la respuesta vasoconstrictora sobre el bajo gasto.

La hipoxia renal sería un estímulo eficaz para la secreción de eritropoyetina (EPO). Sin embargo, no se conocen con exactitud las señales que median la hiperdinamia ni, sobre todo, la verdadera magnitud y distribución por tejidos de la hipoxia anémica. Una línea sólida de interpretación relaciona la vasodilatación de la anemia con la disminución del efecto inhibitor del óxido nítrico por la hemoglobina¹⁸. Sin embargo, no se dispone de datos acerca de este mecanismo en modelos animales o pacientes con IC. El descenso de la presión arterial media activa a su vez el sistema nervioso simpático, lo cual provoca vasoconstricción sistémica y renal, y activa el SRAA. Este sistema actúa sinérgicamente con el sistema nervioso simpático en la vaso-

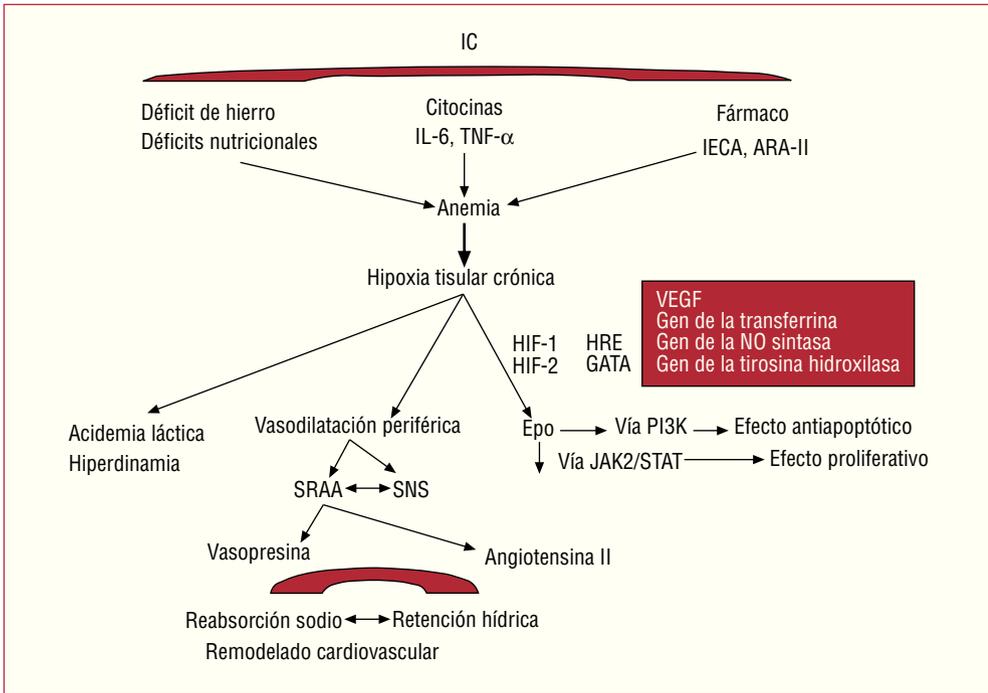


Fig. 1. Esquema de mecanismos patogénicos y los efectos de la anemia de la insuficiencia cardiaca.

constricción periférica y produce retención salina renal –angiotensina II proximal, aldosterona distal– y favorece la liberación de vasopresina, a su vez también presora, sinérgica y causante de la retención hídrica. En grados más severos se produce disminución del flujo renal y del filtrado glomerular.

En trabajos realizados en sujetos con trasplante renal¹⁹ se ha hallado que los individuos con hemodilución tienen peor pronóstico, ya que ésta supone una descompensación más severa, relacionada con una mayor activación de los sistemas de retención líquida²⁰. La hemodilución, aun con los problemas de definición que el término implica, empeoraría la liberación de oxígeno en los tejidos¹⁹.

En condiciones anémicas, el corazón se remodela, y tanto el sistema nervioso simpático como el SRAA contribuyen a este remodelado. En este sentido, habida cuenta del recientemente descubierto papel trófico de la EPO en la prevención de la apoptosis de los miocardiocitos²¹, así como en la revascularización miocárdica, un déficit 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 citocinas 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 par-

TABLA 1. Consecuencias de la anemia en la insuficiencia cardiaca

Cardiovasculares
Hipertrofia ventrículo izquierdo
Factor precipitante de IC
Factor precipitante de ICR
Exacerbaciones de cardiopatía isquémica
Reducción
Capacidad aeróbica
Tolerancia al ejercicio
Bienestar subjetivo: calidad de vida
Funciones mentales superiores
Possible aceleración evolutiva de la IC y la IR

IC: insuficiencia cardiaca; ICR: insuficiencia cardiorenal; IR: insuficiencia renal.

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

FACTORES PATOGENICOS DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En los escasos intentos de realizar una clasificación patogénica de la anemia en la IC, la mayoría de los casos corresponde al patrón descrito en la anemia de proceso crónico²³ (58%) y, con menos frecuencia, se relaciona con deficiencia de hierro (21%), deficiencias nutricionales (8%) y causas variadas, incluido el sangrado crónico en pacientes en tratamiento antiagregante o anticoagulante (13%)¹⁰. En series re-

cientes, sin embargo, se concede un papel de mayor importancia al déficit de hierro, que llega a ser una causa principal de anemia en cerca del 80% de los casos²⁴. En cualquier caso, puede considerarse que se trata de una anemia de tipo multifactorial y que siempre requiere un estudio y un tratamiento altamente individualizados.

Enfermedad renal crónica e insuficiencia cardiorenal

Dos aspectos de la nueva epidemiología de la ERC tienen consecuencias directas sobre los enfermos de IC: el gran incremento del número de pacientes con ERC, incluidas sus formas más graves, y el cambio significativo en las causas, con un creciente predominio de las enfermedades vasculares, dentro del complejo arteriosclerosis-hipertensión-diabetes^{25,26}. De máximo interés, las condiciones que llevan a la insuficiencia renal en estas personas son básicamente superponibles a las que favorecen la IC y la cardiopatía isquémica, de manera que se obtiene un marco en el que pueden coincidir las 3 enfermedades: ERC, IC y cardiopatía isquémica.

Es fundamental recordar que la ERC de este tipo de pacientes suele ser clínicamente silente, como lo atestiguan los datos que indican que sólo uno de cada 4 sujetos con una tasa de filtración glomerular de 15-59 ml/min sabe que presenta ERC²⁵. Además, la ERC puede permanecer oculta por no haberse valorado el filtrado glomerular. En series recientes se ha constatado que un 30-50% de los pacientes con IC tienen un aclaramiento de creatinina (CCr) < 60 ml/min²⁷, aún con cifras de creatinina plasmática (Cr_p) < 2 mg/dl, que favorecen la falta de apreciación del verdadero descenso de la función renal^{26,28}. Sobre esta base, se está generalizando la medida directa o por ecuaciones estimativas del CCr en los protocolos y las vías clínicas de tratamiento de la IC^{27,28}, un hecho comprobado en una encuesta recientemente realizada por las secciones de IC de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna (Gil et al, datos sin publicar).

El síndrome cardiorenal anémico^{25,26,29} se basa en el supuesto teórico de que los fallos crónicos del corazón y el riñón tienen una influencia desfavorable mutua, y que la anemia es un factor agravante. En otros términos, la coexistencia de ERC da origen a una nueva definición operativa, la insuficiencia cardiorenal (ICR), que implica cambios sustanciales en el enfoque terapéutico tradicional^{25,26,29}. El grado de asociación entre estas 3 entidades es tal que se ha señalado que la anemia es un marcador de ERC subclínica en pacientes con IC⁶. Sin embargo, en la práctica persisten dudas sobre hasta que punto la anemia es un marcador de ERC o IC más intensa, o si es por sí misma un factor de riesgo cardiovascular²⁸.

La anemia es un hecho clínico multifactorial consustancial a la ERC. Para ejemplificar la magnitud del problema, en el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys), realizado en 800.000 pacientes con ERC, la hemoglobina media fue de 11 g/dl, con una proporción de anemia linealmente inversa con el filtrado glomerular^{30,31}. Un dato con consecuencias prácticas para la IC es que la anemia es una complicación temprana de la ERC; incluso con valores de Crp < 2 mg/dl, el 45% de los pacientes tiene un hematocrito < 36%^{30,31}.

Inflamación

Citocinas

En individuos con IC coexiste con frecuencia un componente inflamatorio crónico, con la producción de un repertorio de citocinas (TNF- α , interleucinas [IL] 1, 6 y 10, interferón) que contribuyen a la patogenia de la anemia por distintos mecanismos²³. Por otra parte, la proteína C reactiva (PCR) puede ser tanto un marcador bioquímico como un mediador de inflamación cardiovascular.

Los datos que apoyan una relación inversa entre las citocinas, como por ejemplo el TNF y su receptor soluble, y los valores de hemoglobina son consistentes²³. Las citocinas actúan sobre la eritropoyesis de varias maneras: inhiben la producción transcripcional y traduccional de EPO³² y, sobre todo, interfieren con la acción de EPO sobre los precursores eritroides. En estudios provenientes del campo de la nefrología se correlacionan los valores elevados de IL-6 y TNF- α con mayores necesidades de EPO exógena en pacientes en hemodiálisis³³, lo que pone de manifiesto que la inflamación afecta también al posible éxito del tratamiento.

Hepcidina (fig. 2)

Es probable que la hepcidina tenga un papel relevante en un elevado porcentaje de la anemia de la IC. El descubrimiento de la hepcidina ha dado una nueva dimensión funcional al metabolismo del hierro. Si bien para la evaluación de la anemia se mantienen conceptos tradicionales, como el balance de entradas y salidas o la existencia de depósitos en forma de ferritina y transporte vía transferrina, la hepcidina y los mediadores inflamatorios constituyen una nueva y poderosa fuente de información. La hepcidina es un péptido pequeño, sintetizado en el hígado, liberado al plasma y excretado por la orina que tiene un papel clave en la orquestación del metabolismo del hierro y en la vinculación entre este metabolismo, la inflamación y la inmunidad innata^{34,35}. En la actualidad se considera que la hepcidina es el regulador homeostático del hierro, en su absorción intestinal, su reciclado por los macró-

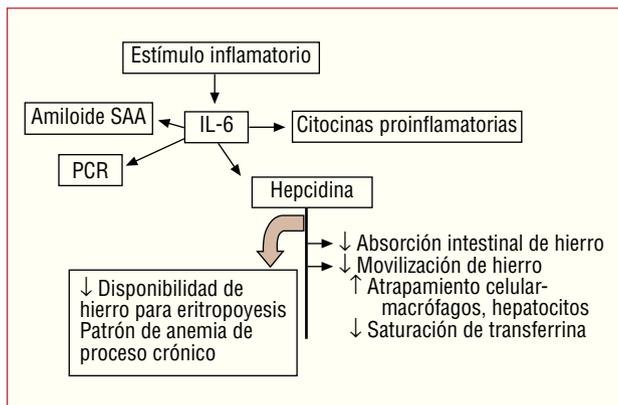


Fig. 2. Mecanismos inflamatorios en la anemia crónica: papel crítico de la interleucina-6 (IL-6) y la hepcidina.

fagos y su movilización desde los depósitos hepáticos. Su transcripción se induce marcadamente en los procesos inflamatorios, en especial por citocinas como la IL-6, en lo que coincide con la PCR y la proteína amiloide^{34,35}.

Como mecanismo principal, la hepcidina inhibe el flujo celular de hierro, bloqueando el efecto de la proteína exportadora ferroportina; en estas condiciones, macrófagos, hepatocitos y enterocitos retienen hierro, con probables fines de defensa contra microorganismos. Al no liberarse hierro a la circulación disminuye la oferta a los precursores eritroides^{34,35}. Altas concentraciones de hepcidina causan sobrecarga celular de hierro, como ocurre en la hemocromatosis, y condicionan el patrón típico de la anemia de proceso crónico. Por el momento no se dispone de datos acerca de los valores de hepcidina en pacientes con IC, pero la reciente aparición de métodos comerciales de medida hace prever que en breve se contará con alguna información. No se dispone aún de intervenciones farmacológicas aplicables a la hepcidina.

Fármacos

La patogenia de la anemia en la IC implica también a distintos grupos de fármacos. Entre ellos destacan, por su aplicación universal, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II).

Numerosos estudios apoyan que los IECA son anemizantes. En el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) en el que se incluyó a 6.000 pacientes, se observó que el tratamiento con enalapril, aunque protege contra la mortalidad global, se asocia con un descenso en el hematocrito y un incremento del riesgo de anemia de novo. Llamativamente, en este estudio, los pacientes que desarrollaban anemia de novo tenían una tasa de mortalidad global aumentada en un 108%³⁶. En sentido contrario, en una serie española, con seguimiento prospectivo de 337 pacientes ingresa-

dos por IC durante 20 meses, no se alcanzó significación estadística para la relación IECA-anemia³⁷. Otros autores han comprobado un descenso de los valores de EPO circulante en pacientes tratados con IECA³⁸⁻⁴⁰.

La inhibición farmacológica del SRAA puede producir un descenso del hematocrito, inapreciable en pacientes con función renal normal⁴¹, pero más marcado en individuos con ERC⁴². Si bien los antagonistas de la angiotensina 1 (AT1)¹⁷ producen efectos similares a los IECA⁴³, se carece de estudios comparativos formales de IECA frente a ARA-II en la anemia de la IC.

El descenso del hematocrito como consecuencia del uso de IECA llega a su nadir en los 3 primeros meses de tratamiento, pero tiende a permanecer estable a largo plazo. La suspensión de estos fármacos lleva a la normalización del hematocrito en 3-4 meses. En la tabla 2 se muestra un esquema de los posibles mecanismos por los que el bloqueo del SRAA puede producir anemia.

Las prostaglandinas tienen un efecto estimulador de la eritropoyesis; por lo tanto, la administración de antiinflamatorios no esteroideos puede facilitar la anemia por causas distintas de las pérdidas hemáticas crónicas que también ocasionan estos fármacos. Una vez más, no hay estudios enfocados específicamente a este aspecto y una pregunta relevante es el posible papel proanémico de la aspirina, una cuestión que podría resolverse sin necesidad de nuevos estudios específicos, mediante el proceso de datos de grandes series disponibles o con metaanálisis.

¿CÓMO INFLUYE LA ANEMIA EN EL PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA?

La anemia en pacientes con IC es un factor de riesgo de mortalidad¹⁰, hospitalización y gravedad^{7,29}, y dobla el riesgo de otros factores, como la diabetes mellitus, la edad, el tabaco y la disminución de la fracción de eyección⁴⁴. La mortalidad⁶ en la IC está en re-

TABLA 2. Posibles mecanismos proanémicos de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de la angiotensina I

Renal	Disminución de la síntesis endógena de EPO
Médula ósea	Disminución de la respuesta a EPO
	Inhibición del crecimiento de precursores eritroides.
	Modificación de la respuesta al tratamiento con rHuEPO
	Disminución de los valores de IGF-1
	Inhibición del catabolismo de N-acetil-seril-aspartil-prolina, péptido que disminuye la proliferación de precursores de la serie roja

EPO: eritropoyetina; IGF-1: factor de crecimiento insulínico 1; rHuEPO: eritropoyetina recombinante humana.

lación lineal con la hemoglobina/hematocrito⁴⁵. Varios autores otorgan valores de incremento del riesgo de muerte o evento mayor, incluida la hospitalización, por cada reducción del 1% del hematocrito^{13,44}. Otros⁴⁶⁻⁴⁹ refieren que un aumento de 1 g/dl de hemoglobina descende el riesgo de muerte al año un 40%, con una disminución del riesgo de ingresar por IC del 21%. Estos datos constituyen un argumento sólido para el tratamiento de la anemia en la IC. Sin embargo, no son suficientes para establecer el valor óptimo de hemoglobina en el que el beneficio sea máximo y las complicaciones, mínimas. Una cuestión interesante es que la disminución del hematocrito puede ser un marcador de otros factores que aumentan la mortalidad en pacientes con IC grave como, por ejemplo, la ERC⁴⁴.

Mecanismos por los que la anemia puede aumentar la morbilidad y la mortalidad en la insuficiencia cardiaca

Nuevamente, nos encontramos ante la falta de pruebas científicas suficientes. Las menores concentraciones de hemoglobina se asocian con una peor hemodinámica, un aumento del nitrógeno ureico sérico y la creatinina, una disminución de la albúmina, el colesterol y el índice de masa corporal, una peor clase funcional y un menor VO₂ (consumo pico de oxígeno)^{6,10,13}. Se ha descrito una relación entre anemia y peor evolución en pacientes con ERC⁵⁰, disfunción asintomática del ventrículo izquierdo⁴⁵ e IC avanzada^{7,13}. No hay datos suficientes en casos de disfunción sistólica severa.

En pacientes con función ventricular conservada, el estado hiperdinámico puede condicionar hipertrofia ventricular, que a su vez favorece el desajuste entre la oferta del oxígeno al miocardio y la masa ventricular incrementada, lo que es crítico en presencia de enfermedad coronaria significativa. Se ha encontrado que el gasto cardiaco está definitivamente aumentado con una hemoglobina < 10 (hematocrito < 30-33%)⁴⁴. En el estudio PRAISE⁴⁴ (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation), la anemia se asocia con mortalidad por fallo de bomba. Estudios realizados en animales muestran que un corazón isquémico o hipertrófico es más vulnerable a pequeños descensos de hemoglobina que un corazón normal, con un empeoramiento marcado de la isquemia y la disfunción miocárdica. En estas condiciones, aún aumenta más el interés por el tratamiento con EPO, debido a sus propiedades citoprotectoras sobre el miocardio^{9,51,52}.

En una reciente revisión, Roig señala que la anemia podría ser principalmente un marcador de gravedad, ya que se asocia sobre todo con una peor clase funcional y que su corrección mejora los síntomas, pero no necesariamente la mortalidad¹¹. Por otro lado, se ha demostrado que la hemoglobina es en sí misma un factor predictor independiente de mortalidad en IC, tanto en individuos anémicos como policitémicos⁵³. Aún

más importante, no se ha establecido claramente qué rango de hematocrito deberíamos considerar como excesivo 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 en el año precedente; en este sentido, el hematocrito bajo puede ser más un factor de riesgo de hospitalización que de mortalidad⁴⁷⁻⁴⁹.

La anemia puede favorecer la progresión de la ERC en pacientes con IC³⁸ y ser, por sí misma, un factor de riesgo⁵⁰ y un predictor del desarrollo de IC en pacientes con ERC terminal⁴⁴. A su vez, la función renal, junto con la fracción de eyección y la clase de la NYHA, puede ser un marcador indirecto de función cardiaca^{25,26}. Por último, la anemia (hemoglobina < 13) es un predictor independiente de la capacidad de ejercicio en la IC, mientras que en pacientes con hemoglobina > 13 no hay correlación entre el VO₂ y la hemoglobina⁵⁴.

Biología celular y molecular de la producción de eritropoyetina: hipoxia, factores de transcripción, otros estímulos reguladores

Eritropoyesis

Características, sitio y estímulos de la producción. La producción y la acción de la EPO son el punto crítico de la eritropoyesis. La EPO es una glucoproteína que, en la vida extrauterina, se produce de forma prácticamente exclusiva en los fibroblastos peritubulares de la corteza renal sin contacto directo con los capilares y las células tubulares^{55,56}. El gen de la EPO pertenece a un conjunto de genes sensibles a la hipoxia que se sobreexpresan cuando hay disminución de la presión parcial de oxígeno (pO₂) celular⁵⁷. La producción de EPO tiene fluctuaciones circadianas y en su catabolismo interviene el riñón. La hipoxia puede determinar un aumento de EPO del orden de centenares de veces. Experimentalmente, el incremento en la intensidad de la hipoxia conlleva un aumento exponencial del número de fibroblastos que expresan el gen de la EPO⁵⁸. No hay datos sobre este particular en modelos de IC.

¿Por qué en el riñón? Las posibles razones y consecuencias fisiológicas de la localización de la producción de EPO en el riñón son un interrogante que no está completamente resuelto. El simple hecho de que la sangre esté constituida por hematíes y plasma proporciona una clave: lo que el organismo regula es la proporción masa globular circulante/plasma (hematocrito). Los mecanismos específicos de esta coordinación son relativamente desconocidos, aunque se supone la presencia de una conexión intrarrenal entre las vías que sensan y manejan el volumen líquido y las

que controlan la masa eritroide⁵⁶. En otras palabras, la capacidad del riñón para detectar el estado del volumen extracelular (VEC) y producir EPO le permite «crear» el hematocrito normal. Este fenómeno puede tener importancia en la IC, en la que la acumulación de líquido extracelular y la hemodilución pueden cambiar la «percepción» del hematocrito por parte del riñón. Por otra parte, el riñón extrae sólo una pequeña proporción del oxígeno que recibe, lo que favorece que se detecten pequeños cambios de oxigenación. Además, la constancia de la relación trabajo realizado/flujo renal (consumo de oxígeno/aporte de oxígeno), permite separar la presión parcial de oxígeno renal de la actividad metabólica, lo que permite que la regulación de la síntesis de EPO sea razonablemente, aunque no totalmente, independiente de la actividad reabsortiva.

El estímulo hemopoyético basal se origina en la destrucción fisiológica de hematíes, pero es en la hemorragia donde manifiesta su mayor intensidad. La anemia de la IC suele ser leve, persistente y adaptativa, por lo que sus efectos serían análogos a los de una hemorragia ligera y de escasa pero prolongada repercusión hemodinámica. El riñón tiene que ahorrar volumen según la cantidad de líquido perdido y producir hematíes según la cantidad perdida, pero no más. Y tiene que ser capaz de discernir en qué proporción se conserva líquido y se producen nuevos hematíes. La regulación conjunta de ambos mecanismos es más compleja que la de cada uno por separado, y es una clave para la investigación en una enfermedad como la IC.

¿Cuál es la cadena de señales y mecanismos que aumentan la eritropoyetina endógena? La secuencia fisiológica de estimulación de la producción de EPO se basa en dos factores transcripcionales activables por hipoxia, los factores inducibles por hipoxia 1 y 2 (HIF-1 e HIF-2)^{59,60}. HIF-1 es una molécula que no regula efectos aislados, sino una respuesta global y multigénica. El gran avance de los últimos años ha sido el descubrimiento de que el HIF-1 transcripcionalmente activo depende de un grupo de prolin-hidroxilasas hierro-no hemodependientes, que constituyen el verdadero sistema sensor de oxígeno^{59,61}. El HIF-2, por su parte, parece tener un papel selectivo en la expresión de EPO, que resulta prácticamente abolida en los *knock-out* para este gen^{61,62}.

Se desconoce el estado de activación de HIF en la IC y no hay datos publicados de su medición. Por lo tanto, las referencias a su papel no pasan de una suposición, firme, pero todavía conjetural. Si bien el paciente con IC puede atravesar períodos de hipoxia sistémica, éstos suelen ser transitorios; una hipoxia breve no constituye un estímulo suficiente para la inducción sostenida de EPO⁵⁷. Por otra parte, el problema de la medida de la oxigenación tisular es un reto todavía no

resuelto por la investigación clínica, y básicamente se desconoce cuál es la concentración de oxígeno tisular alcanzada en períodos descompensados y no descompensados de la IC.

HIF-1 se activa mediante fosforilación en condiciones de hipoxia y actúa transactivando más de 70 genes, de los que al menos 4 son muy relevantes para el efecto final de la EPO: el de la transferrina –oferta de hierro a las células eritroides–, el del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) –cofactor en la estimulación de estas mismas células y elemento determinante en la angiogénesis y perfusión tisular–; el de la tirosina hidroxilasa –síntesis de dopamina y regulación de la respiración–, y el de la óxido nítrico sintasa –mantenimiento de presión arterial normal bajo el efecto potencialmente presor de la EPO⁶³.

HIF-1 se activa con concentraciones de oxígeno en torno al 4-5% (saturación de 30-35 mmHg)⁶⁴. La presencia de valores elevados de EPO en pacientes con IC puede tomarse como señal indirecta de que hay una estimulación de HIF, pero no se dispone aún de pruebas científicas directas en este sentido.

Hemodinámica y eritropoyetina

El riñón recibe un flujo sanguíneo elevado (aproximadamente el 20% del gasto cardiaco). En la médula renal, la pO_2 está situada de manera permanente por debajo de 10 mmHg, mientras que en la corteza es más variable, alcanzando una media cercana al umbral de estimulación de HIF (30 mmHg). Cambios de estas concentraciones son determinantes en la inducción del gen de EPO⁶⁵. Así, se supone que en los pacientes con IC más grave –clase funcional III-IV de la NYHA–, al reducirse el flujo renal, la tensión de oxígeno peritubular disminuida sería el estímulo principal para poner en marcha la producción de EPO¹⁷. Otros estudios resaltan la vinculación de la síntesis de EPO en la IC con la disfunción hemodinámica renal, sin encontrarse una correlación entre los valores de EPO plasmáticos y la PO_2 arterial, la saturación de oxígeno y el filtrado glomerular⁶⁶.

Papel de la angiotensina II

En la IC, el bajo gasto renal estimula la producción de renina, y ésta, a su vez, la de angiotensina II (Ang II). La Ang II aumentada determina una mayor reabsorción de sodio y, por lo tanto, un mayor consumo de adenosintrifosfato y oxígeno, secundarios al incremento de trabajo reabsortivo tubular. En sujetos sanos, las concentraciones de EPO se correlacionan con la tasa de reabsorción proximal de sodio⁶⁷. Los diuréticos que actúan en el asa de Henle, el túbulo distal y el colector –furosemida, hidroclorotiacida y amilorida, respectivamente– no afectan a la formación de EPO. En cambio, la acetazolamida, que actúa en el túbulo proximal, dis-

minuye significativamente la producción de EPO en respuesta a la hipoxia normobárica y a la anemia funcional⁶⁷.

Estos datos son congruentes con la simultaneidad del aumento de los valores de EPO y el peor pronóstico de la IC⁶⁸. Así, si la hiperactividad reabsortiva proximal es proporcional al grado de descompensación de la IC, puede suponerse que quienes estén más descompensados reabsorberán más sodio y producirán más EPO. No se han realizado, hasta el momento, estudios en humanos en los que se examine este supuesto.

Una pregunta relevante es si los cambios observados con la Ang II se deben a una estimulación directa sobre los fibroblastos peritubulares que sintetizan EPO o a efectos hemodinámicos inducidos por la Ang II. In vitro, en células tumorales HepG2, que expresan receptores AT1, la Ang II o el antagonista AT1, losartán, carecen de efectos sobre la producción de EPO, lo que favorece el punto de vista de que los efectos de la Ang II in vivo se deberían principalmente a alteraciones hemodinámicas⁶⁹. Sin embargo, hay datos indicativos de que la Ang II es capaz de activar a HIF-1 α , incluso hasta valores más elevados que los que se generan en la hipoxia⁷⁰. La administración exógena de Ang II, que aumenta HIF-1 y su gen diana, *VEGF*, incrementa también las concentraciones de EPO en de manera dependiente de la dosis⁷¹. En el mismo sentido, ratones transgénicos para renina y angiotensinógeno humanos tienen eritrocitosis persistente, vía receptor AT1⁷². Estos resultados encuentran una explicación en estudios in vitro que establecen que la Ang II no sólo actúa en la producción de EPO, sino que estimula los precursores eritroides mediante la activación AT1 en las unidades formadoras de eritroblastos⁴¹. A pesar de que contamos con toda esta información, puede decirse que, en conjunto, el efecto de la Ang II sobre la anemia aún no está completamente definido.

Señalización en la producción de eritropoyetina

La regulación de la producción de EPO está controlada por un amplificador (*enhancer*) que une HIF-1, por lo que se le denomina HRE (*hypoxia responsive element*, elemento de respuesta a hipoxia). Hay, además, elementos correguladores de la expresión génica, de importancia todavía no bien conocida, pero que podrían explicar las diferencias de síntesis de ARNm de EPO observadas en condiciones equivalentes de hipoxia. Entre éstos, cabe destacar dos factores transcripcionales, GATA y factor nuclear kappa beta (NF κ β), que regulan negativamente la expresión del ARNm de EPO. Estos dos factores pueden aumentar en la inflamación, y por lo tanto, constituyen explicaciones plausibles para la disminución de síntesis de EPO en situaciones inflamatorias. Es interesante mencionar que, desde el punto de vista de la estimulación de la expresión del gen de la EPO, GATA guarda una relación in-

versa con el óxido nítrico, lo que indica un papel de la disminución de este último en la reducción de la producción de EPO⁷³.

Señalización de la eritropoyetina en sus células diana

La EPO señala a través de un receptor con actividad de proteincinasa, que media efectos proliferativos y antiapoptóticos en los precursores eritroides. Para los primeros, la EPO estimula la vía de Ras/cinasa activada por mitógenos (MAPK), pero sobre todo la vía Janus cinasa 2 (JAK2), que actúa sin metabolitos intermediarios sobre factores transcripcionales de la familia STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*), especialmente STAT5. Los efectos antiapoptóticos pueden utilizar también la vía JAK2/STAT, pero el paso enzimático principal ocurre en la fosfatidilinositol 3 cinasa. Hay receptores de EPO (EPO-R) en los eritroblastos, pero también en la placenta, el corazón, la retina, el cerebro y las células endoteliales⁷⁴. El EPO-R es un receptor transmembrana que comparte propiedades con otros receptores de factores hematopoyéticos. Si bien se conoce la transducción intracelular de EPO, hay considerables lagunas respecto a cómo esta hormona regula la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras eritroides⁷⁵.

El efecto inhibitorio de la apoptosis no abarca sólo a los eritroblastos. En este sentido, recientemente se ha demostrado que la EPO es un potente factor trófico y antiapoptótico, con efectos protectores de células cerebrales y retinianas, y del epitelio renal y, como hemos referido, también de células miocárdicas⁵¹.

Resistencia a la eritropoyetina

En los estudios que relacionan el aumento de EPO con un peor pronóstico de la IC (gravedad y mortalidad), los pacientes con EPO elevada suelen estar más anémicos. En ausencia de sangrado, esto presupone una resistencia periférica a la acción de la EPO endógena⁶⁸. Las concentraciones de EPO circulante, pero también la anemia, aumentan paralelamente a la clase funcional de la NYHA³⁸, por lo que deben buscarse elementos patogénicos adicionales para explicar la anemia.

Otros factores que se han involucrado en la patogenia de la resistencia a EPO en la IC son la mediación de citocinas y una disfunción generalizada de la médula ósea^{11,44}. Esta última se ha postulado sobre la base de recuentos de leucocitos/linfocitos disminuidos en pacientes con IC y anemia, pero su importancia es marginal.

Las causas de resistencia a EPO en la IC deberían estudiarse de acuerdo con lo establecido para otras enfermedades (tabla 3). No se dispone de estudios que analicen de manera sistemática la resistencia a la EPO

exógena en la IC, lo que constituye un tema que requiere un examen específico.

FARMACOLOGÍA DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Por el momento, no hay estudios que comparen de modo sistemático diferentes regímenes de tratamiento en la anemia de la IC. Los resultados de la encuesta que mencionamos indican que sólo una minoría de cardiólogos e internistas emplea los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) recombinantes y el hierro intravenoso. Por esta razón, nos hemos basado en la experiencia acumulada en el ámbito nefrológico, con más de 15 años de uso continuado de ESA, hierro intravenoso y otros suplementos. Las sociedades de nefrología disponen de al menos 2 grandes guías de actuación, la americana KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative)⁷⁶⁻⁷⁸ y la europea⁷⁹, que proporcionan una gran base de conocimiento, con aspectos razonablemente adaptables al medio cardiológico.

Agentes estimulantes de la eritropoyesis actuales y en desarrollo

La primera generación de ESA fue la constituida por las EPO recombinantes, EPO alfa (Epogen; Amgen y Procrit/Epex, Johnson & Johnson/Janssen-Cilag) y EPO beta (NeoRecormon, Roche). La demanda de ESA de acción más prolongada llevó al desarrollo de la darbepoetina (Aranesp, Amgen), un derivado hiperglucosilado con una vida media 3 veces más larga, que por lo tanto permite administrar inyecciones semanales, quincenales o incluso mensuales; la efectividad de esta última periodicidad se ha comprobado en pacientes con IC⁸⁰. En poco tiempo se va a incorporar al mercado un derivado pegilado, CERA (*continuous erythropoiesis receptor activator*, Roche), con una vida media aún más prolongada^{52,81}. De gran interés, están en avanzado estado de desarrollo otros productos con capacidad de inducción hemopoyética, como el agonista sintético del receptor de EPO desarrollado por Affymax, Hematide, un péptido no relacionado con los compuestos utilizados hasta ahora y que ha demostrado inducciones eritroides prolongadas –un mes–, con buena tolerancia y estabilidad a temperatura ambiente. Por último, FibroGen está desarrollando un abordaje nuevo de problema de la anemia, planteándose la estabilización de HIF-1 mediante inhibidores de pequeño tamaño molecular de las prolil-hidroxilasas. En la IC, las grandes ventajas potenciales de este tipo de agentes no radican únicamente en su administración oral, sino en la inducción no sólo de la EPO, sino de los múltiples genes involucrados en la respuesta antianémica e hipóxica^{52,81}. Recientemente, con el propósito de actuar de manera exclusiva sobre los efectos tróficos (v.

TABLA 3. Causas comunes de resistencia a la eritropoyetina

Pérdida de sangre
Ferropenia: absoluta y relativa
Enfermedad renal crónica: provoca también déficit de EPO endógena
Inflamación aguda y crónica
Fármacos con efecto antagonizante: IECA, antiinflamatorios no esteroideos
Desnutrición y carencia de factores, como vitamina B12, ácido fólico
Depresión medular

EPO: eritropoyetina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

más adelante), se están desarrollando derivados de la EPO con una débil acción sobre los precursores eritroides, pero alta sobre otros tipos celulares.

Tratamiento con eritropoyetina en la insuficiencia cardiaca y sus consecuencias

Los puntos críticos del tratamiento de la anemia en la IC son las herramientas farmacológicas y la diana terapéutica, es decir, el punto óptimo de rendimiento. Si bien esta diana debe necesariamente individualizarse, no hay todavía un consenso suficiente acerca de los valores óptimos de hemoglobina y hematocrito que se deben alcanzar y mantener^{6,7}. Hay valores de hemoglobina que no se consideran dañinos en sujetos normales, pero sí en la IC⁶. Como matiz, hay que tener en cuenta también que el aumento rápido del hematocrito o su incremento por encima de los valores normales empeora el pronóstico. Los estudios disponibles apuntan a que un hematocrito en torno al 35-36% y una hemoglobina de aproximadamente 12 g/dl son seguros^{7,9}.

Entre los efectos beneficiosos del tratamiento con EPO^{7,11} se objetiva que la corrección de la anemia aumenta la fracción de eyección, disminuye la masa de ventrículo izquierdo, mejora la capacidad y la utilización de oxígeno (consumo pico) en el ejercicio y por tanto su duración⁸² y mejora la clase NYHA, además de la isquemia miocárdica en la prueba de estrés, estabiliza las cifras de creatinina, permite disminuir las dosis de diuréticos y hierro, y mejora índices de calidad de vida; todo esto influye en una reducción del número y la duración de las hospitalizaciones^{13,29,82}. En un estudio en que se administraron EPO subcutánea y hierro intravenoso a pacientes con IC en clase funcional III-IV de la NYHA y hemoglobina < 12 mg/dl que no habían respondido a terapia convencional, la corrección de la anemia se asoció con una marcada mejoría de la función cardiaca, y una reducción del número de ingresos hospitalarios y el uso de diuréticos⁹.

De especial interés es la mejoría en la capacidad de ejercicio en pacientes con IC moderada-grave en tratamiento con EPO, con aumento de la capacidad de oxigenación y reducción del estrés oxidativo⁸². En los pa-

cientes con IC crónica se ha identificado una relación funcionalmente importante entre una hemoglobina < 13 mg/dl y la capacidad de esfuerzo; es muy interesante observar que esta relación no se cumple con hemoglobina una > 13 mg/dl⁵⁴.

Algunos de los efectos indeseables de la EPO reseñados en el pasado como, por ejemplo, la hipertensión arterial, las trombosis y la aplasia pura de células rojas, han desaparecido o han quedado reducidos al mínimo. A pesar de sus efectos angiogénicos⁷⁴, no hay datos consistentes que permitan atribuir a la EPO un empeoramiento de tumores malignos ni de la retinopatía diabética.

En el aspecto económico, el coste del tratamiento con EPO y hierro es menor que el de un reingreso²⁹, pero no hay, y son necesarios, estudios específicos en este campo.

Farmacología de la eritropoyetina

Con los preparados actuales, el uso subcutáneo y el intravenoso son indistintos, aunque por razones prácticas se prefiere el primero; las molestias en el sitio de inyección son mínimas. Es importante recordar el importante mantenimiento de la cadena del frío a 4 °C para preservar una efectividad elevada⁸³.

El efecto de la EPO es más corto (hasta una semana) que el de la darbepoetina –15-30 días–, aunque el rendimiento del tratamiento es equivalente. Las indicaciones de la EPO, originalmente circunscritas a los enfermos con ERC, se están ampliando a todos los grupos con beneficios potenciales, incluido los pacientes con síndrome mielodisplásico, virus de la inmunodeficiencia humana, prematuros, cáncer en tratamiento quimioterápico, anemia falciforme, autodonación prequirúrgica y tratamiento adyuvante pericirugía, y la IC⁵². En la ERC, en la que hay mayor experiencia, las dosis habituales para una terapia inicial con EPO son de 400 U/kg/semana o 15-200 U/kg/semana por vía intravenosa o subcutánea, respectivamente, divididas en 1-3 dosis semanales⁸⁴. Sin embargo, las pruebas disponibles en cuanto a dosis en la IC son menores, empleándose en principio pautas similares a las ensayadas en la ERC, algo que tendrá que ser contrastado con el tiempo.

Tratamiento con hierro

Algunos autores sostienen que al tratamiento con EPO debe añadirse de forma prácticamente obligatoria hierro intravenoso^{9,29} para prevenir un posible déficit de este elemento secundario al aumento de la hematopoyesis. El efecto aditivo de la combinación de hierro y EPO puede no conseguirse con hierro oral^{85,86}. Sin embargo, no hay datos que permitan predecir qué pacientes no van a absorber el hierro oral, pero cabe esperar que las mediciones de hepcidina contribuyan a

resolver esta incógnita. Los preparados actuales de hierro intravenoso, gluconato ferroso (Ferlecit, Rhone-Poulenc, 62,5 mg de hierro elemento) y sacarato ferroso (Venofer, Uriach, 100 mg de hierro elemento) prácticamente no tienen efectos colaterales si se usan en dosis razonables, por ejemplo, un vial semanal, en ciclos de 6 a 9 viales, según los valores de ferritina. Estas dosis que señalamos son más conservadoras que otras que se han empleado, pero tienen en cuenta la posibilidad de inducción de efectos oxidativos por la administración de cantidades elevadas de hierro por una vía no fisiológica, la intravenosa. Como dato comparativo para la dosificación, una transfusión sanguínea aporta aproximadamente 250 mg de hierro elemento, que pasan a formar parte del depósito de hierro del organismo debido a la destrucción paulatina de los hematíes trasfundidos.

Por otra parte, algunos datos recientes indican que, al menos en algunos pacientes, el déficit de hierro es el factor patogénico principal de la anemia. En estos casos, el tratamiento coadyuvante con EPO no sería necesario, tal como señalan comunicaciones recientes, que muestran mejorías de la anemia con hierro como tratamiento único⁸⁷, y resultados preliminares de estudios clínicos aún no publicados o todavía en curso, como FERRIC-HF y IRON-HF^{88,89}. El posible déficit, absoluto o relativo, de hierro puede acentuarse por otros factores sobreañadidos, como pérdidas aumentadas por antiagregación/anticoagulación, y gastritis por aspirina^{7, 10,20}. Además, la IC derecha puede favorecer la absorción deficiente y el déficit nutricional de elementos necesarios para la maduración eritroide, como vitamina B₁₂ y ácido fólico, y el propio hierro¹¹. No se dispone de estudios recientes acerca de la prevalencia de los déficit de vitaminas en individuos con IC, pero la apreciación actual es que se trata de elementos patogénicos de anemia poco importantes en este contexto.

La eritropoyetina puede mejorar la insuficiencia cardiaca no sólo por corregir la anemia

La EPO tiene efectos citoprotectores sobre el endotelio⁷⁴ y el músculo cardiaco. El EPO-R está presente sobre todo en la etapa fetal, aunque también en el corazón adulto, aunque en menor medida⁸³. Sobre esta base, el tratamiento con EPO podría prevenir la apoptosis de los miocitos cardiacos y estimular la producción de vasos sanguíneos en el miocardio. Estudios in vitro y en animales indican que la EPO es capaz de disminuir el daño celular apoptótico de la isquemia/reperfusión coronaria⁹⁰. Una posibilidad de alto interés es que la EPO estimule la neovascularización, en parte por aumentar la movilización de células progenitoras endoteliales de la médula ósea a la sangre⁹⁰.

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 dianas terapéuticas, es aún notable. Está claro, como subrayaba Roig en esta misma Revista¹¹, que un aspecto relevante de la anemia en la IC es su condición de marcador de gravedad. Si bien los estudios preliminares señalan la existencia de efectos potencialmente beneficiosos del tratamiento de la anemia con ESA, la información disponible no permite extraer conclusiones más definitivas.

En los últimos meses se han publicado dos grandes estudios^{91,92} en la anemia de la ERC; los datos resultantes no sólo no alientan a alcanzar valores de hemoglobina normales (13 g/dl), sino que indican que, a pesar de la mejora del grado funcional, puede haber un mayor número de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con anemia mejor corregida. Otros trabajos habían demostrado que la evolución hacia la hipertrofia de ventrículo izquierdo no mejora con correcciones de hemoglobina por encima a 12 g/dl o mayor. Para dar una idea de lo controvertido del tema, estos datos no apoyan la elevación del umbral de tratamiento preconizada por la NKF en sus normas de 2006¹⁵ y han llevado a la propuesta de la nueva versión que mencionábamos con anterioridad.

En lo que concierne específicamente a la IC, en el Congreso Europeo de Cardiología de 2006, se han comunicado datos de otros dos estudios centrados en el tratamiento de la anemia de la IC con darbepoetina, con diseño doble ciego, aleatorizados y con empleo de placebo⁹³. Todos los participantes tenían una fracción de eyección $\leq 40\%$, una hemoglobina de 9-12,5 g/dl y la IC debía estar diagnosticada desde al menos 3 meses antes. Al analizar en conjunto a los 475 pacientes, los individuos que recibieron darbepoetina 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 (clase funcional de la NYHA, Patient Global Assessment y Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire). Estos resultados proporcionan datos acerca de dónde puede estar el límite de mejoría que se puede esperar con el tratamiento de la anemia.

En conjunto, estos estudios constituyen un toque de atención para no sobrevalorar el papel positivo de los

tratamientos antianémicos o, más exactamente, abogan por mejorar la precisión del diagnóstico y la elección de las herramientas terapéuticas. En resumen, podemos concluir que se obtiene un beneficio al corregir los valores marcados de anemia –hemoglobina < 10 g/dl–, pero que las correcciones por encima de este valor podrían no agregar ventajas adicionales. Es probable que los resultados de grandes estudios multicéntricos que en la actualidad están en curso o iniciándose nos ayuden a aclarar importantes aspectos prácticos todavía no resueltos. El mayor de estos estudios (RED-HF) está realizándose. Tiene como objetivo evaluar los efectos de la darbepoetina alfa en la morbimortalidad de 3.400 pacientes con IC mediante la utilización de un diseño aleatorizado y controlado con placebo, que esperamos permita consolidar esquemas de tratamiento basados en la evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anemia as an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;90:303-8.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure: Executive Summary. *Circulation.* 2001;104:2996-3007.
3. Hunt SA. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1-82.
4. Crespo Leiro MG, Jiménez-Navarro M, Cabrera F, Sánchez PL. Insuficiencia cardiaca en el año 2006. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:58-67.
5. 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 cardiaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1062-92.
6. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail.* 2004;10:S1-4.
7. Pascual Hernández D, Serrano Sánchez JA, García Robles JA, Muñoz Aguilera R, Prieto Arévalo R. Anemia e insuficiencia cardiaca. Manual de insuficiencia cardiaca (diagnóstico y tratamiento de una patología en expansión). Madrid: Just in Time; 2004. p. 70-3.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Roig E. La anemia en la insuficiencia cardiaca. ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico? *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:10-2.
12. Wisniacki N, Aimson P, Lyle M. Is anemia a cause of heart failure in the elderly? *Heart.* 2001;85 Suppl 1:P4.
13. 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.
14. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 1):S182-238.
 15. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in adults. CPG and CPR 2.1. Hb range. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S16-85. Disponible en: www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/cpr21.htm
 16. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The Euro-Heart Failure survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24:442-63.
 17. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacs P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:393-8.
 18. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. *Br Heart J.* 1993;70:357-62.
 19. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003;107:226-9.
 20. Okonko BS, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Cardiac Failure.* 2004;10 Suppl S:5-9.
 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 remodeling. *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. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
 24. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2485-9.
 25. Gil P, Justo S, Castilla MA, Criado C, Caramelo C. Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:442-7.
 26. Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorenal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:87-90.
 27. Grigorian Shamagian L, Varela Roman A, Pedreira Pérez M, Gómez Otero I, Virgos Lamela A, González-Juanatey JR. El fracaso renal es un factor de riesgo independiente en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca y se asocia con un peor perfil de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:99-108.
 28. De Jong PE, Gansevoort RT. Screening techniques for detecting chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:567-72.
 29. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. 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.
 30. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:803-12.
 31. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:504-10.
 32. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res.* 1998;18:555-9.
 33. Goicoechea M, Martin J, De Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreño V, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998;54:1337-43.
 34. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hcpicidin: central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol.* 2007;78:1-10.
 35. Ganz T. Hcpicidin: a peptide hormone at the interface of innate immunity and iron metabolism. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;306:183-98.
 36. Ishani A, WwinhandL E, Zhao Z, Gilbertson ST, Collins AJ, Yusuf S, 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.
 37. Lupon J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:48-53.
 38. Volpe M, Tritto C, Testa U, Rao MA, Martucci R, Mirante A, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol.* 1994;74:468-73.
 39. Jensen JD, Eiskjaer H, Bagger JP, Pedersen EB. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med.* 1993;233:125-30.
 40. 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.
 41. Marathias KP, Agroyannis B, Mavromoustakos T, Matsoukas J, Vlahakos DVI. Hematocrit-lowering effect following inactivation of rennin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr Top Med Chem.* 2004;4:483-6.
 42. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveauz M-O, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1206-10.
 43. Donnelly SM, Millar JA. Losartan may modulate erythropoietin production. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001;2: 255-60.
 44. 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;41:1933-9.
 45. McMurray JJV. What Are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J Cardiac Failure.* 2004;10 Suppl S:10-12.
 46. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, 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.
 47. 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.
 48. 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 cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:48-53.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Chatterjee PK. Pleiotropic renal actions of erythropoietin. *Lancet.* 2005;365:1890-2.
 52. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet.* 2006;368:947-52.
 53. Sharma R, Francis DP, Pittb B, Poole-Wilsona 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.

54. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Poniowski PP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol.* 2003;91:888-91.
55. Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 2:22-8.
56. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med.* 2003;228:1-14.
57. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med.* 2004;43:649-59.
58. Eckardt KU. Erythropoietin production in liver and kidneys. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1996;5:28-34.
59. Caramelo C, Pena Deudero JJ, Castilla A, Justo S, De Solis AJ, Neria F, et al. Response to hypoxia. A systemic mechanism based on the control of gene expression. *Medicina (Buenos Aires).* 2006;66:155-64.
60. Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol.* 2006;26:261-8.
61. Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59:15-26.
62. Warnecke C, Zaborowska Z, Kurreck J, Erdmann VA, Frei U, Wiesener M, et al. Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2alpha target gene in Hep3B and Kelly cells. *FASEB J.* 2004;18:1462-4.
63. Eckardt KU. Anaemia in end-stage renal disease: pathophysiological considerations. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 7:2-8.
64. Jiang BJ, Semenza GL, Bauer C, Marti HH. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiological relevant range of O2 tension. *Am J Physiol.* 1996;271:C1172-80.
65. Eckardt KU, Rosenberger C, Jürgensen JS, Wiesener MS. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Blood Purif.* 2003;21:253-7.
66. Pham I, Andrivet P, Sediame S, Defouilloy C, Moutereau S, Wirquin V, et al. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLD or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:103-9.
67. Eckardt K, Kurtz A, Bauer C. Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function. *Am J Physiol.* 1989;256:F942-7.
68. Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TDJ, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:63-7.
69. Benöhr P, Harsch S, Proksch, Gleiter C. Does angiotensin II modulate erythropoietin production in HepG2 cells? *Nephron Exp Nephrol.* 2004;98:e124-31.
70. Levy BI. How to explain the differences between renin-angiotensin system modulators. *Am J Hypertens.* 2005;18:134S-41S.
71. Grossmann J, Burkhardt R, Harder S, Lenz T, Sedlmeyer A, Klinkhardt U, et al. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. *Kidney Int.* 2001;60:83-6.
72. Kato H, Ishida J, Imagawa S, Saito T, Suzuki N, Matsuoka T, et al. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB J.* 2005;19:2023-5.
73. Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol.* 2006;26:261-8.
74. Álvarez Arroyo MV, Castilla MA, González Pacheco FR, Tan D, Riesco A, Casado S, et al. Role of vascular endothelial growth factor on erythropoietin-related endothelial cell proliferation. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1998-2004.
75. Lacombe C. Resistance to erythropoietin. *N Eng J Med.* 1996;334:660-2.
76. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 Suppl 1:S1-S266.
77. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Work Group of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
78. Eschbach JW. Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease.
79. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KV, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients With Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
80. Cleland JG, Sullivan JT, Ball S, Horowitz JD, Agoram B, Rosser D, et al. Once-monthly administration of darbepoetin alfa for the treatment of patients with chronic heart failure and anemia: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:155-61.
81. Melnikova I. Anaemia therapies. *Nature Rev Drug Discovery.* 2006;5:627-8.
82. 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.
83. Grabe DW. Update on clinical practice recommendations and new therapeutic modalities for treating anemia in patients with chronic kidney disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(13 Suppl 8):S8-14.
84. Katz ST, Mancini D, Androne AS, Hryniewicz K. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294-9.
85. Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z, Schwartz D, Zubkov A, Yachnin T, et al. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int Suppl.* 1999;69:S79-85.
86. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:41-6.
87. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kapielian R, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1225-7.
88. Shaw R. Viewpoint: heart failure and anaemia: a concept returns to the fore. *Circulation.* 2006 10;114:f157-8.
89. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, De Albuquerque D, Bocchi E, Vilas-Boas F, et al. Rationale and design of the IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron supplementation in heart failure patients with anemia. *J Card Fail.* 2007;13:14-7.
90. Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2004;25:285-91.
91. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-98.
92. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071-84.
93. Coletta AP, Tin L, Loh PH, Clark AL, Cleland JGF. 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.