

Controversias en el manejo de la enfermedad cardiovascular

Tratamiento de la anemia en el síndrome cardiorenal

Josep Comín^a y Luis Almenar^{b,*}^aServicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España**Palabras clave:**

Insuficiencia cardíaca

Insuficiencia renal

Anemia

Síndrome anémico cardiorenal

RESUMEN

La anemia es un marcador pronóstico negativo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección tanto deprimida como preservada. La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y anemia presentan disfunción renal crónica. Estas tres condiciones (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y anemia) se interrelacionan y autoperpetúan (síndrome anémico cardiorenal). Por otro lado, el déficit de hierro es frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y se le atribuye un origen multifactorial. Por ello, las propuestas para el manejo de la anemia en estos pacientes se basan en la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis y la terapia con hierro. Los agentes más usados en la práctica en nuestro medio son la epoetina beta recombinante humana, la darbepoetina alfa y el activador continuo del receptor de la eritropoyetina. La mayoría de los trabajos sobre estos agentes demuestran una mejora de los valores de hemoglobina, reducción de marcadores de riesgo como la fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B, mejoría de la capacidad funcional y, en algunos trabajos, cambios favorables en parámetros de remodelado cardíaco. La valoración del tratamiento con hierro ha utilizado fundamentalmente el hierro sacarosa y la carboximaltosa férrica. Estudios aleatorizados frente a placebo han demostrado que su administración, en situaciones de déficit, incrementa la hemoglobina, mejora la clase funcional y el test de los 6 minutos, disminuye los valores de marcadores de riesgo como los péptidos natriuréticos y mejora la calidad de vida reflejada tanto en cuestionarios específicos para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica como en cuestionarios genéricos. No existen estudios bien diseñados realizados con suficiente número de pacientes cuyo objetivo primario sean variables «duras». Por ello, en los próximos años es de esperar que aparezcan ensayos bien diseñados que puedan valorar todas las variables de interés: rehospitalización, muerte y seguridad a largo plazo.

Treatment of Anemia in Cardiorenal Syndrome**ABSTRACT**

Anemia is a negative prognostic marker in patients with chronic heart failure, whether the ejection fraction is depressed or preserved. The majority of patients with chronic heart failure and anemia present with chronic renal failure. These three conditions (i.e. heart failure, kidney failure and anemia) are interrelated and self-perpetuating. The combination is known as cardiorenal anemia syndrome. Conversely, iron deficiency is common in patients with chronic heart failure and is believed to have a multifactorial origin. Therefore, recommended treatment for anemia in these patients is based on the administration of erythropoiesis-stimulating agents and iron therapy. The most commonly used agents in our field are recombinant human epoetin beta, darbepoetin alfa and continuous erythropoietin receptor activators. Most research shows that these agents increase hemoglobin levels, reduce levels of risk markers such as N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and improve functional capacity. Some studies even show favorable changes in cardiac remodeling parameters. Iron therapy primarily involves iron sucrose and ferric carboxymaltose. Randomized placebo-controlled trials show that, in patients with iron deficiency, these compounds increase hemoglobin levels, improve functional class and 6-min walk test results, decrease the levels of risk markers such as natriuretic peptides, and improve quality of life as assessed using both specific questionnaires for patients with chronic heart failure and generic questionnaires. However, no well-designed studies have been carried out in a sufficiently large number of patients using «hard» primary endpoints. It is to be hoped that well-designed trials that include assessments of all key variables (i.e. rehospitalization, death and long-term safety) will be carried out in coming years.

Keywords:

Heart failure

Kidney failure

Anemia

Cardiorenal anemia syndrome

*Autor para correspondencia: Secretaría Cardiología, Planta 4.ª, Torre F, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Avda. Bulevar Sur s/n, 46026 Valencia, España.

Correo electrónico: lualmenar@gmail.com (L. Almenar Bonet).

Abreviaturas

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis
 CRAS: síndrome de anemia cardiorenal
 ICC: insuficiencia cardíaca crónica
 IRC: insuficiencia renal crónica
 NYHA: *New York Heart Association*
 OMS: Organización Mundial de la Salud

INTRODUCCIÓN

Las cinco comorbilidades más frecuentes en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) son la hipertensión, la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipercolesterolemia y la anemia^{1,2}. Esta se ha convertido en una comorbilidad emergente en los pacientes con ICC, por su alta frecuencia y su impacto negativo en el pronóstico y la calidad de vida^{1,3}.

ANEMIA Y SÍNDROME DE ANEMIA CARDIORRENAL: ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La prevalencia de anemia depende de la definición de anemia que se use y de la subpoblación estudiada y oscila entre el 30 y el 50% de los pacientes con ICC. En este sentido, las definiciones más usadas son la que toma como punto de corte de hemoglobina 12 g/dl o la usada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es 13 g/dl en varones y 12 g/dl en mujeres^{1,3-9}.

Diversos estudios han demostrado que la anemia es un marcador independiente de pronóstico en pacientes con ICC, ya tengan una función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida o preservada^{4-6,10,11}. En este sentido, los pacientes anémicos con ICC tienen mayor mortalidad, más rehospitalización y peor calidad de vida^{4-6,8}. En un reciente metaanálisis de 34 estudios que incluyeron un total de 153.180 pacientes con ICC, el 37,2% de ellos estaban anémicos¹².

La mayoría de los pacientes con ICC y anemia tienen insuficiencia renal crónica (IRC), basada en una tasa de filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m². Esta combinación de anemia, enfermedad renal crónica (IRC) e ICC se conoce como síndrome de anemia cardiorenal (CRAS^{3,8}, por sus siglas en inglés de *cardio-renal anaemia syndrome*).

Las tres condiciones parecen interactuar, causando o empeorando las otras dos. Esto ha hecho que se postule que un tratamiento adecuado de las tres afecciones podría prevenir la progresión tanto de la IRC como de la ICC^{3,8}. La anemia asociada con insuficiencia cardíaca se debe probablemente a una combinación de varios factores, entre los que destacan la IRC, la hemodilución, la inflamación, el déficit de hierro y el uso de ciertos fármacos^{3,8}.

La IRC se asocia con una reducción de la producción de eritropoyetina (EPO endógena) en el riñón. El daño renal asociado a la ICC probablemente se debe a la reducción crónica del flujo sanguíneo renal, secundaria a una reducción del gasto cardíaco que causa hipoxia y daño renal, junto con la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular con impacto en la aparición tanto de la ICC como de la IRC. Al respecto, la anemia y la ICC son factores de riesgo independientes de progresión de la IRC¹³.

La ICC se asocia a un incremento en la producción de ciertas citocinas inflamatorias, fundamentalmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina (IL) 6. Estas sustancias se han asociado a la reducción de la producción de EPO endógena en el riñón, una reducción de la respuesta eritropoyética de la médula ósea, menor respuesta a la EPO exógena y un aumento de la síntesis de hepcidina, que es una proteína liberada por el hígado en respuesta a un aumento de los estímulos inflamatorios y que actúa promoviendo una pobre absorción del hierro intestinal y una baja movilización del hierro endógeno, lo que hace ineficaz la eritropoyesis¹⁴.

El uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) puede causar una reducción de la producción de EPO y de la actividad de la EPO en la médula ósea. Esto se debe a que la angiotensina II es un estimulador de la producción de EPO y de la eritropoyesis. Al mismo tiempo, la enzima de conversión degrada habitualmente el inhibidor de la eritropoyesis N-acetilseril aspartil lisilprolina que, en condiciones de uso de IECA, está sobreexpresado y bloquea la eritropoyesis normal^{9,15-21}.

En muchos casos, la hemodilución puede ser la causa de la reducción de la hemoglobina que se observa en pacientes con ICC. Abramov et al²² describieron que el déficit real de masa eritrocitaria se observó en el 88% de los pacientes con ICC, anemia y FEVI normal y en el 59% de los pacientes con ICC, anemia y FEVI deprimida. Todos los pacientes con ICC sistólica y un 71% de los pacientes con función sistólica preservada tenían expansión de volumen plasmático, de forma que la hemodilución es común en estos pacientes con ICC y anemia.

El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ICC: algunos estudios sitúan la prevalencia en hasta el 70% de los casos²³, aunque en pacientes ambulatorios su frecuencia ronda el 40%²⁴. En muchos casos, el déficit de hierro es absoluto y se asocia a pérdidas gastrointestinales ocultas (relacionado con la terapia anticoagulante y antiagregante), pero en muchos casos es funcional (bloqueo del hierro en el sistema reticuloendotelial) y está relacionado con la producción de hepcidina.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ANEMIA CARDIORRENAL E INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA: EVIDENCIAS ACTUALES

En un estudio reciente que evaluó la causa y el perfil de la anemia en pacientes con ICC, Opasich et al²⁵ observaron que una importante proporción de pacientes con anemia e ICC son en realidad pacientes con CRAS. En este estudio se demostró que la mayoría de los pacientes tenían como sustrato de la anemia un déficit relativo de EPO endógena y una inadecuada disponibilidad de hierro para una eritropoyesis eficaz (por déficit absoluto o funcional). Parece lógico, pues, que las propuestas para el tratamiento de la anemia en el marco del CRAS se basen en el uso de dos herramientas terapéuticas fundamentales: los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) o EPO y la terapia con hierro, fundamentalmente intravenoso^{26,27}.

USO DE ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ANEMIA CARDIORRENAL

Los AEE más usados en la práctica habitual en nuestro entorno son la epoetina beta recombinante humana, la darbepoetina alfa y el activador continuo del receptor de la eritropoyetina o CERA (por sus siglas en inglés: *continuous erthropoietin receptor activator*). Hasta ahora, diversos estudios piloto con un número de pacientes relativamente bajo han evaluado la seguridad y la eficacia de la corrección de la anemia fundamentalmente con darbepoetina alfa²⁸⁻⁴². Metaanálisis recientes muestran que el uso de estos agentes conlleva unos resultados favorables en términos de hospitalización y síntomas y efecto neutro en mortalidad^{26,43}; este último aspecto es importante, ya que el uso de AEE en estudios hechos en pacientes renales se ha asociado a mayor número de eventos cardiovasculares cuando se intenta la corrección total hasta la normalización de los valores de hemoglobina⁴⁴⁻⁴⁶. A este respecto, el recientemente publicado estudio TREAT⁴⁷ (Trial to Reduce cardiovascular endpoints with Aranesp Therapy), estudio multicéntrico, a doble ciego y aleatorizado controlado con placebo, que aleatorizó a 4.038 pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia renal y anemia (ICC en el 33,4% de los pacientes) a darbepoetina alfa o a placebo, mostró un beneficio nulo en términos de morbimortalidad cardiovascular (objetivo primario del estudio) en estos pacientes, con un aumento de riesgo de ictus en los que recibie-

ron el tratamiento. En relación con este estudio, es de destacar que factores como una mala optimización de hierro en los pacientes que toman AEE y un mayor riesgo de hipertensión arterial en el grupo activo podrían haber sido las causas de la neutralización del potencial beneficio de esta terapia.

En contra de esta evidencia destaca un metaanálisis recientemente publicado en el que se evaluaron de forma conjunta los resultados obtenidos en los ensayos piloto aleatorizados y controlados contra placebo que investigaron el uso de darbepoetina alfa en pacientes con ICC y anemia²⁶. En este metaanálisis, que incluyó a 650 pacientes (363 recibieron darbepoetina y 287, placebo, con un seguimiento de 3 meses a 1 año), se observó que los pacientes tratados con AEE tuvieron menos riesgo de hospitalización por IC (riesgo relativo [RR] = 0,59; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,41-0,86; $p = 0,006$). No hubo diferencias en el riesgo de mortalidad entre los dos grupos, aunque se observó una tendencia favorable en el grupo de darbepoetina (RR = 0,69; IC95%, 0,39-1,23; $p = 0,21$). No hubo diferencias en la aparición de hipertensión arterial o fenómenos trombóticos entre los dos grupos, aunque el objetivo era la normalización de la hemoglobina²⁶.

Según los autores, los resultados, en contraposición con lo que se observó en el estudio TREAT, mostraron que el uso de darbepoetina en los pacientes anémicos con ICC es seguro y respaldan la continuación de un gran ensayo, el estudio RED-HF⁴⁸ (Reduction of Events Con Darbepoetin Alfa in Heart Failure Trial) de fase III, para evaluar en cuanto a morbimortalidad el uso de la darbepoetina alfa respecto a placebo en pacientes con ICC y anemia con estado óptimo del hierro.

En la tabla se resumen los principales estudios publicados sobre EPO para la corrección de la anemia en pacientes con IC. La mayoría de los trabajos demuestran una mejoría de la hemoglobina, una reducción de marcadores de riesgo como el NT-proBNP, mejoría de la capacidad funcional y, en algunos casos, cambios favorables en los parámetros de remodelado cardiaco. Este último aspecto es muy relevante, ya que la mejoría de los parámetros de estructura y función cardíacas se considera un indicador indirecto de mejora del pronóstico. Se postula que, más allá del efecto de la EPO en la concentración de hemoglobina, esta sustancia actúa favoreciendo la neoangiogénesis a través de la movilización de células progenitoras endoteliales y tiene un efecto inhibitorio de la apoptosis de los miocitos en el corazón²⁸. En esta línea, un estudio recientemente publicado en pacientes con ICC pero sin anemia demostró que la administración de EPO a muy bajas dosis mejora los aspectos de estructura y función cardíacas sin cambios significativos en los valores de hemoglobina⁴⁹.

FERROTERAPIA EN PACIENTES CON ANEMIA E INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

En el ámbito de la ICC se ha evaluado fundamentalmente el uso de hierro sacarosa y carboximaltosa férrica²⁷. La diferencia entre las diversas moléculas de hierro de uso parenteral radica en la cubierta carbohidratada, que es lo que confiere estabilidad al complejo hierro-carbohidrato y modula la velocidad de liberación del hierro elemental. Esto conlleva diferencias en términos de seguridad, riesgo de anafilaxia y toxicidad respecto a otros preparados, como el hierro dextrosa⁵¹.

El hierro sacarosa es un complejo de hidróxido de hierro III asociado a un carbohidrato (sacarosa). En condiciones fisiológicas, es muy estable. Por su peso molecular, no se elimina por vía renal ni por diálisis. A diferencia de otras moléculas, las células del parénquima hepático no lo fagocitan (daño potencial celular), lo que mejora su perfil de seguridad. Es más biodisponible para la eritropoyesis que el hierro dextrano. Una vez administrado, se une rápidamente a las proteínas plasmáticas, principalmente la transferrina, y después a la ferritina^{51,52}. El hierro sacarosa no tiene inmunogenicidad ni se asocia a reacciones anafilácticas mortales, aunque se han dado casos de reacciones anafilactoides o pseudoalérgicas (tasa del 0,0046%)⁵².

La carboximaltosa férrica es un complejo férrico de polímero de carbohidratos (maltosa) con una alta afinidad por su depósito en la

médula ósea. Su vida media es de 7-12 h. Su eliminación renal es mínima. Las ventajas de la carboximaltosa férrica radican en un mejor perfil de seguridad, ya que permite la aplicación de una gran dosis de hierro en una sola administración (hasta 1.000 mg)⁵³.

Varios estudios han evaluado la seguridad y la eficacia de la administración de hierro parenteral a pacientes con ICC, anemia o déficit de hierro. En un estudio abierto no controlado, Bolger et al⁵⁴ trataron con hierro sacarosa a 16 pacientes con ICC, anémicos con déficit de hierro. Tras un seguimiento de 92 ± 6 días, se observó un aumento de la hemoglobina de $11,2 \pm 0,7$ a $12,6 \pm 1,2$ g/dl, una mejoría de la clase funcional de la NYHA, una mejora en la calidad de vida medida con el cuestionario Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire y una mejoría en la distancia en la prueba de los 6 min de marcha.

En el año 2007, Toblli et al⁵⁵ publicaron un ensayo unicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en 40 pacientes con ICC, anemia y disfunción renal (CRAS). Los pacientes recibieron hierro intravenoso (sacarosa) ($n = 20$) o solución salina fisiológica ($n = 20$) durante 5 semanas. Con el tratamiento activo se demostró una mejoría significativa de la hemoglobina, la función renal, la calidad de vida y los marcadores de riesgo como los péptidos natriuréticos. En el grupo que recibió hierro, esto se acompañó de cambios favorables en la función sistólica y la distancia caminada en la prueba de 6 min de marcha.

En esta misma línea, el estudio FERRIC⁵⁶ (Ferric Iron Sucrose in Heart Failure) comparó con un diseño aleatorizado y abierto la corrección del déficit de hierro en pacientes anémicos y no anémicos en cuanto a capacidad funcional (pico de VO_2) en un total de 35 pacientes (aleatorización 2:1) durante 16 semanas. Se observó una mejoría moderada de la hemoglobina y una tendencia a la mejoría del objetivo primario, que sí fue significativa en el subgrupo de pacientes anémicos. Los pacientes que recibieron tratamiento mejoraron de manera significativa su percepción de los síntomas, independientemente de que tuvieran anemia o no.

El estudio FERRIC sirvió como piloto del estudio más grande publicado hasta la fecha con hierro parenteral en pacientes con ICC y déficit de hierro con o sin anemia (estudio FAIR-HF: Ferinject Assessment in patients with Iron deficiency and Chronic Heart Failure) publicado en *New England Journal of Medicine* el año 2009^{57,58}. Fue un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, en el que 459 pacientes con ICC en clase funcional II-III recibieron carboximaltosa férrica o placebo (2:1) durante 24 semanas. El objetivo primario del estudio incluyó la clase funcional de la NYHA y cambios en el PGA (Patient Global Assessment), que es una escala subjetiva de mejoría. Hay que destacar que este estudio fundamentase su valoración de eficacia en objetivos centrados en el paciente.

El grupo a hierro recibió 200 mg semanales hasta la corrección del déficit y después una dosis de mantenimiento mensual hasta completar el seguimiento del objetivo primario y el de seguridad. Los pacientes incluidos tenían una FEVI < 40% si eran clase funcional II de la NYHA o < 45% si eran clase funcional III de la NYHA, y una hemoglobina entre 9,5 y 13,5 g/dl. En este estudio se observó una mejoría significativa de los dos objetivos primarios en el grupo que recibió hierro, ya evidente desde la semana 4 de tratamiento. También se demostró una mejoría muy significativa en la distancia caminada en la prueba de los 6 min de marcha y en la calidad de vida medida con el cuestionario específico para pacientes con ICC Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire y el cuestionario genérico EQ-5D (EuroQol 5 dimensiones). Los acontecimientos adversos fueron más frecuentes en el grupo placebo y se observó una menor tasa de mortalidad e ingresos en la rama que recibió tratamiento activo, aunque estas diferencias no fueron significativas (el estudio no estaba diseñado para dar respuesta a estas variables, que se exploraron por aspectos de seguridad). Este estudio ha fundamentado las bases para considerar no sólo la anemia, sino también el déficit de hierro, como un blanco terapéutico en pacientes con ICC^{57,58}.

Tabla
Principales estudios con agentes estimuladores de la eritropoyesis en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y anemia

Estudio	Diseño	Pacientes, n	Seguimiento (meses)	Hb basal	CF NYHA	Fármaco	Dosis	Objetivos	Resultados
Silverberg ³⁷ , 2000	Unicéntrico, no controlado, abierto	26	7,2	10,2	III-IV	EPO	2.000 U/sem	NYHA, FEVI, hospitalización	Mejoría de creatinina, Hb, FEVI, NYHA, reducción hospitalización
						Fe sacarosa	200 mg/sem		
Silverberg ³⁸ , 2001	Abierto, aleatorizado	32	8,2	10,3	III-IV	EPO	4.000 U/sem	NYHA, FEVI, hospitalización, creatinina	Mejoría de creatinina, Hb, FEVI, NYHA, reducción hospitalización
						Fe sacarosa	200 mg/sem		
Mancini ³⁹ , 2003	Aleatorizado, controlado	26	3	11	III-IV	EPO	5.000 U ×3/sem	VO _{2max} tiempo ejercicio, 6MWD, MLWHFQ	Mejoría VO _{2max} y QoL
						Fe oral	325 mg		
Mishra ²¹ , 2005	Abierto, controlado	55	24	10,1	NA	EPO	50 U/kg ×3/sem	FEVI, 6MWD, volumen sistólico, volumen diastólico, mortalidad	Mejoría FEVI, 6MWD, reducción mortalidad
						Fe oral	62,5 mg Fe elemental		
Palazzuoli, 2006 ³² /2007 ³³	Unicéntrico, ADCCP	40/51	12	10,4	III-IV	EPOβ + Fe oral frente a placebo + Fe oral	6.000 UI ×2/sem + 300 mg Fe oral/día	NYHA, función renal, capacidad ejercicio, BNP	Reducción de BNP, tasa ingresos, mejoría Hb, NYHA, FEVI y remodelado
Ponikowski ³⁶ , 2007	MADCCP	41	6	11,8	I-III	Darbepoetina, placebo	200 µg	VO _{2max} NYHA, BNP, MLHFQ KCCQ	Neutro en NYHA y VO ₂ ; mejoría Hb y QoL
Van Veldhuisen ⁴² , 2007	MADCCP	165	6	11,5	II-III	Darbepoetina, placebo	Dosis fija 50 µg, dosis 0,75 µg/kg	NYHA, FEVI, PGA, 6MWD, MLHFQ KCCQ	Neutro en capacidad ejercicio, NYHA y FEVI; mejoría en Hb, QoL, seguridad
Ghali ²⁹ , 2008	MADCCP	319	6,5	11,4	I-IV	Darbepoetina, placebo	0,75 µg/kg ×2/sem	Tiempo ejercicio, QoL, NYHA, Hb	Neutro en capacidad ejercicio, NYHA, QoL y FEVI; mejoría en Hb, seguridad
Palazzuoli ³⁴ , 2009	Unicéntrico, ADCCP	58	12	< 11,5	III-IV	EPOβ + Fe oral frente a placebo + Fe oral	6.000 UI ×2/sem + 300 mg Fe oral/día	Parámetros ecocardiográficos	Reducción de volúmenes ventriculares, mejoría FEVI, función sistólica longitudinal de ventrículos izquierdo y derecho, reducción de BNP, hospitalización
Comin ⁵⁰ , 2009	Unicéntrico, abierto, grupo control	65	15	10,9	III-IV	EPOβ + Fe frente a no tratar	4.000 UI/sem EPO + Fe sacarosa	Hb, NT-proBNP, eventos clínicos	Mejoría en Hb, reducción NT-proBNP, mejoría NYHA, reducción hospitalización
Palazzuoli ³⁵ , 2011	Unicéntrico, ADCCP	48	12	< 11,5	III-IV	EPOβ o α + Fe oral frente a placebo + Fe oral	6.000 UI ×2/sem + 300 mg Fe oral/día	Parámetros laboratorio	Reducción de BNP, tasa ingresos, mejoría Hb

6MWD: test de los 6 min de marcha; ADCCP: aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo; BNP: péptidos natriuréticos; EPO: eritropoyetina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MADCCP: multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo; MLWHFQ: Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire; NA: no aportada; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA: *New York Heart Association*; PGA: Patient Global Assessment; QoL: calidad de vida; VO₂: consumo pico de oxígeno.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ANEMIA CARDIORRENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA: TRATAMIENTO COMBINADO

Algunos autores han propuesto que el tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con CRAS, debe ser la combinación de EPO y hierro, principalmente por vía intravenosa^{26,38}.

Nuestro grupo analizó este enfoque⁵⁰ (la terapia combinada de hierro y EPO intravenosa) en un estudio no aleatorizado, abierto y controlado. Los objetivos del estudio fueron evaluar la eficacia de la corrección de la anemia en el subgrupo de pacientes de edad avanzada con ICC avanzada mediante el uso combinado de hierro sacarosa por vía intravenosa y eritropoyetina beta humana recombinante. Se diseñó como estudio piloto prospectivo y se reclutó a 65 pacientes consecutivos con ICC avanzada y

CRAS para evaluar la eficacia de este enfoque en términos de mejora de la hemoglobina, mejora de la concentración de péptido natriurético y los resultados clínicos a largo plazo⁵⁰.

En el periodo de estudio, se evaluó a 487 pacientes con ICC. De estos tenía anemia el 41,1%, de los que el 32,5% cumplía con los criterios de inclusión (ICC avanzada y CRAS). Después de un seguimiento de 15 meses, este estudio demostró que la corrección de la anemia con el tratamiento combinado con hierro sacarosa por vía intravenosa y EPO subcutánea se asoció a una normalización de los valores de hemoglobina y una reducción de las concentraciones del péptido natriurético (un marcador independiente de mal pronóstico en la ICC). Esta mejoría se asoció con aumentos de ferritina y saturación de transferrina, en pacientes que estaban recibiendo tratamiento activo, mientras que estos parámetros no cambiaron en el grupo control. El seguimiento a largo plazo mostró que el uso de la terapia combinada no se asoció con un aumento de la mortalidad o de los eventos adversos atribuibles a esta terapia. El objetivo combinado de hospitalización por causas cardiovasculares o muerte por cualquier causa se redujo significativamente en el grupo activo. Esto vino acompañado por una disminución en los días de estancia hospitalaria y una mejora muy significativa en la clase funcional de la NYHA en el grupo tratado. Sin embargo, se necesitan estudios con mayor número de pacientes en los que la terapia combinada con hierro endovenoso y EPO se evalúe de forma multicéntrica, aleatorizada y controlada con placebo.

CONCLUSIONES

El CRAS aparece con frecuencia en los pacientes con ICC. Este hecho conlleva mal pronóstico vital y un deterioro muy marcado de la calidad de vida. Se necesita un enfoque integral para realizar una aproximación correcta al tratamiento de estos pacientes. La administración de factores estimuladores de la eritropoyesis en situación de anemia importante y la administración de hierro cuando haya ferropenia grave producen un incremento de los valores de hemoglobina, una reducción de marcadores de riesgo como el NT-ProBNP y mejoras de la capacidad funcional y la calidad de vida que se reflejan tanto en cuestionarios específicos para pacientes con ICC como en cuestionarios genéricos. Hasta ahora, no existen estudios amplios y aleatorizados cuyo objetivo primario sean las variables «duras». Por ello, en los próximos años es de esperar que aparezcan ensayos bien diseñados que incluyan variables como rehospitalización, muerte y seguridad a largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:309-16.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007-18.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Schwartz D, Sheps D, et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia — The cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif*. 2004;22:277-84.
- Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110:149-54.
- Ezekowitz JA, 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.
- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein 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.
- Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract*. 2008;62:281-6.
- Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, Iaina A, Schwartz D. The anemia of heart failure. *Acta Haematol*. 2009;122:109-19.
- Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure - Prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006;113:2454-61.
- Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Herreros J, Altimir S, Coll R, et al. Significado pronóstico de los valores de hemoglobina en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:48-53.
- Grigorian SL, Varela RA, Garcia-Acuna JM, Mazon RP, Virgos LA, Gonzalez-Juanatey JR. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart*. 2006;92:780-4.
- Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, Van Wijngaarden J, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
- Bansal N, Tighiouart H, Weiner D, Griffith J, Vlagopoulos P, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99:1137-42.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23.
- Cole J, Ertoy D, Lin HC, Sutliff RL, Ezan E, Guyene TT, et al. Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;106:1391-8.
- Gossmann 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.
- Ishani A, Weinhandl E, Zhao ZH, Gilbertson DT, 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.
- 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.
- Matsumura M, Nomura H, Koni I, Mabuchi H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are associated with the need for increased recombinant human erythropoietin maintenance doses in hemodialysis patients. *Nephron*. 1997;77:164-8.
- Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Boscutti G, Risaliti A, Baccarani U, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce hemoglobin concentrations, hematocrit, and serum erythropoietin levels in renal transplant recipients without posttransplant erythrocytosis. *Transplant Proc*. 2001;33:2038-40.
- Van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, Van de Wal RMA, Schoemaker RG, Vellenga E, et al. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation*. 2005;112:1743-7.
- Abramov D, Cohen RS, Katz SD, Mancini D, Maurer MS. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol*. 2008;102:1069-72.
- 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.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80.
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2232-7.
- Van der Meer P, Groenveld H, Januzzi JL, Van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart*. 2009;95:1309-14.
- Gonzalez-Costello J, Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1159-62.
- Van der Meer P, Lipsic E, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Erythropoietin: From hematopoiesis to cardioprotection. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:7-8.
- Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008;117:526-35.
- Mancini DM, Kunavaru C. Effect of erythropoietin on exercise capacity in anemic patients with advanced heart failure. *Kidney Int*. 2003;64:S48-52.
- Mishra TK, Mishra SK, Mohanty NK, Rath PK. Prevalence, prognostic importance and therapeutic implications of anemia in heart failure. *Indian Heart J*. 2005;57:670-4.
- Palazzuoli A, Silverberg D, Iovine F, Capobianco S, Giannotti G, Calabro A, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J*. 2006;152:1096.e9-15.
- Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, Calabro A, Campagna MS, Gallotta M, et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J*. 2007;154:645.e9-15.
- Palazzuoli A, Silverberg DS, Calabro A, Spinelli T, Quatrini I, Campagna MS, et al. Beta-erythropoietin effects on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53:462-7.
- Palazzuoli A, Quatrini I, Calabro A, Antonelli G, Caputo M, Campagna MS, et al. Anemia correction by erythropoietin reduces BNP levels, hospitalization rate, and NYHA class in patients with cardio-renal anemia syndrome. *Clin Exp Med*. 2011;11:43-8.
- Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, Okonko D, Ledwidge M, Zymliński R, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with

- symptomatic chronic heart failure - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:753-62.
37. 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.
 38. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1775-80.
 39. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Keren G, Sheps D, et al. Effect of correction of anemia with erythropoietin and intravenous iron in resistant heart failure in octogenarians. *Isr Med Assoc J.* 2003;5:337-9.
 40. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchepiner JZ, Sheps D, Keren G, et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:141-6.
 41. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G, et al. Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28:41-7.
 42. Van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J.* 2007;28:2208-16.
 43. Klapholz M, Abraham WT, Ghali JK, Ponikowski P, Anker SD, Knusel B, et al. The safety and tolerability of darbepoetin alfa in patients with anaemia and symptomatic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:1071-7.
 44. Drueke 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.
 45. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369:381-8.
 46. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-98.
 47. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019-32.
 48. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, et al. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:795-801.
 49. Bergmann MW, Haufe S, Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Mehling H, Wassmuth R, Munch I, et al. A pilot study of chronic, low-dose epoetin- β following percutaneous coronary intervention suggests safety, feasibility, and efficacy in patients with symptomatic ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:560-8.
 50. Comin-Colet J, Ruiz S, Cladellas M, Rizzo M, Torres A, Bruguera J. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Cardiac Fail.* 2009;15:27-35.
 51. Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol.* 2008;83:580-8.
 52. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:988-91.
 53. Covic A, Mircescu G. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2722-30.
 54. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian 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.
 55. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gerardo F. Intravenous iron reduces NT-Pro-Brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1657-65.
 56. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:103-12.
 57. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361:2436-48.
 58. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with Iron deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:1084-91.