

Uso de hierro endovenoso y eritropoyetina subcutánea para el manejo de anemia en la insuficiencia cardíaca

Use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the management of anemia in heart failure

Pía Mackliff Freire¹, María Rabascall Cobos¹, Daniel Tettamanti Miranda²

¹ Médica graduada. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

² Médico clínico. hospital "Luis Vernaza". Catedrático. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Antecedentes: la anemia en la actualidad es reconocida como un hallazgo común en la insuficiencia cardíaca congestiva, sin embargo existe poca información sobre el efecto de su corrección con Eritropoyetina y hierro endovenoso. **Objetivo:** evaluar el efecto de la eritropoyetina y hierro endovenoso sobre: niveles de hemoglobina, fracción de eyección ventricular izquierda, clase funcional según NYHA, tasa de re-hospitalización y mortalidad a corto plazo. **Metodología:** se realizó un estudio prospectivo, de intervención, controlado y abierto en 15 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva anemia (Hb. <12g/dl), clase funcional II-III según NYHA. Fueron tratados con hierro endovenoso durante 5 semanas y posteriormente con eritropoyetina subcutánea por 6 semanas dependiendo de los controles hematológicos. **Resultados:** 13 pacientes completaron el estudio, en los que la Hb. aumentó de 10.43 ± 1.68 a 13.42 ± 1.38 g/dl ($p < 0.0001$), hubo mejoría en la clase funcional 2.46 ± 0.52 a 1.23 ± 0.60 y en la FEVI con 45.54 ± 12.16 a 50.69 ± 12.46 . La tasa de hospitalización/ paciente se redujo de 2.46 ± 0.52 a 0.15 ± 0.38 . La tasa de mortalidad fue de 14%. **Conclusiones:** la corrección de la anemia en pacientes con ICC con eritropoyetina y hierro endovenoso produce una marcada mejoría en la función cardíaca, clase funcional, en la calidad de vida y reduce la necesidad de hospitalización.

Palabras clave: Anemia. Insuficiencia Cardíaca. Eritropoyetina. Sales de Hierro.

ABSTRACT

Background: anemia is now recognized as a common finding in congestive heart failure, but there is little information on the effect of its treatment with erythropoietin and intravenous iron. **Objective:** This study evaluates the effect of erythropoietin and intravenous iron on: 1) hemoglobin levels, 2) left ventricular ejection fraction (LVEF), 3) NYHA functional classification, 4) rate of re-hospitalization and mortality in the short term. **Methodology:** a prospective, controlled open intervention in 15 patients with congestive heart failure and anemia (Hb. <12g/dl) NYHA functional class II-III. They were treated with intravenous iron for 5 weeks and then with subcutaneous erythropoietin for 6 weeks depending on hematologic controls. **Results:** 13 patients completed the study, in which Hb. 10.43 ± 1.68 increased to 13.42 ± 1.38 g / dl ($p < 0.0001$), there was an improvement in functional class 2.46 ± 0.52 to 1.23 ± 0.60 and LVEF with 45.54 ± 12.16 to 50.69 ± 12.46 . The rate of hospitalization decreased from 2.46 ± 0.52 to 0.15 ± 0.38 . The mortality rate was 14%. **Conclusions:** the correction of anemia in CHF patients with erythropoietin and intravenous iron produces a marked improvement in cardiac function, functional class, quality of life and reduces the need for hospitalization.

Keywords: Anemia. Heart Failure. Erythropoietin. Iron Salts.

Introducción

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una enfermedad de carácter crónico, habitualmente progresiva e incapacitante, y a menudo se acompaña de anemia, lo cual empeora el estado funcional del paciente¹; en la mayoría de los casos corresponde a: anemia de

proceso crónico (58%), deficiencia de hierro (21%), deficiencias nutricionales (8%) y causas variadas como sangrado crónico en pacientes con tratamiento antiagregante o anticoagulante (13%). En este estudio se concede un papel de mayor importancia al déficit de hierro, en todo

caso puede considerarse que se trata de una anemia de tipo multifactorial^{2,3}.

En los últimos años diversos estudios han demostrado que la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca es un factor de riesgo de mortalidad⁴ ya que está en relación lineal con la hemoglobina (hb.)/hematócrito (hto.)⁵, mayor tasa de rehospitalización y gravedad^{6,7}, disminución de la fracción de eyección ventricular⁸, menor capacidad de ejercicio, menor calidad de vida y mayor dosis de diuréticos^{9,10}. Hay decenas de estudios^{11,12,13,14}, que sugieren que el tratamiento de eritropoyetina recombinante y hierro endovenoso mejora la clase funcional, la función ventricular, la calidad de vida en los pacientes con ICC; y reduce la necesidad de diuréticos, incluso es asociado con una reducción de la mortalidad. Por ello el objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la eritropoyetina subcutánea y el hierro endovenoso sobre: los niveles de hemoglobina, fracción de eyección ventricular izquierda, clase funcional según la New York Heart Association, tasa de re-hospitalización y la tasa de mortalidad a corto plazo.

Metodología

Se diseñó un estudio prospectivo de intervención controlado y abierto, donde se incluyeron 15 pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología del hospital "Luis Vernaza" con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada (grado II-III según el status de la New York Heart Association (NYHA)) y anemia definida como una hemoglobina (Hb.) <12 g/dl, en el período de mayo a octubre 2009. Todos los pacientes se encontraban recibiendo terapia convencional óptima para el manejo de insuficiencia cardíaca. El Comité Local de Ética e Investigación del hospital aprobó la realización del estudio.

Los criterios de inclusión considerados fueron: pacientes de cualquier edad con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional II y III según el status de la NYHA), diagnóstico de anemia definida como un valor

de hemoglobina < 12g/dl, registro de brain natriuretic peptide (BNP), disminución de la fracción ventricular izquierdo, tratamiento de uso convencional: beta-bloqueante, IECA o ARA II, diuréticos y digoxina, múltiples ingresos hospitalarios.

Los criterios de exclusión que se consideraron fueron pacientes: clase funcional I y IV según NYHA, hipersensibilidad a la eritropoyetina, hipertensión arterial no controlada, porfiria, convulsiones, imposibilidad de realizar seguimiento adecuado por condiciones personales, demencia avanzada, socio-sanitarias o familiares, comorbilidad respiratoria que dificulte el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad mórbida con índice de masa corporal >40, insuficiencia respiratoria crónica con oxígeno domiciliario, EPOC severa a enfermedad del pericardio con repercusión hemodinámica significativa: taponamiento pericárdico, pericarditis constrictiva, pacientes que no deseen cumplir con las especificaciones del protocolo.

Una vez firmado el consentimiento informado; el día de ingreso al estudio se realizó una valoración inicial a los pacientes que incluyó: datos demográficos y antropométricos (edad, sexo, peso y talla), realización de los siguientes para-clínicos: cuadro hemático (hemoglobina, hematócrito, ancho de distribución de glóbulos rojos), urea, creatinina, hierro sérico, ferritina sérica, saturación de transferrina, péptido natriurético cerebral (BNP) y ecocardiograma transtorácico.

Luego de la evaluación inicial, se dio comienzo a la fase de corrección, en la cual se administra hierro sacarato IV (VENOFER) una vez por semana durante 5 semanas, para lo cual los pacientes asistían cada semana al hospital "Luis Vernaza" y se les aplica 200 mg (2ampollas) en 200 ml de Solución Salina. Una vez complementada la fase de corrección se realiza un control en dos semanas de la última dosis de hierro endovenoso con mediciones de los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematócrito, ferritina sérica, hierro sérico, saturación de transferrina, urea, creatinina,

BNP) y ecocardiograma para valorar la fracción ventricular izquierda, con el fin de entrar en la fase de mantenimiento. Si la hemoglobina es >14,5 g/dl se suspende hierro endovenoso y se realiza control de laboratorio en 2 meses, si la hemoglobina es de 12,5 a 14,5 g/dl, ferritina sérica >400ng/ml y saturación de transferrina >40%; se suspende hierro endovenoso y se realiza control de laboratorio en 2 meses. Si la hemoglobina es de 12,5 a 14,5g/dl, ferritina sérica < 400ng/ml y saturación de transferrina <40% se realiza terapia de rescate con hierro endovenoso (Venofer) 100mg en 100ml de solución salina y luego se coloca eritropoyetina subcutánea 6000 UI. Si la hemoglobina es <12,5g/dl, se coloca eritropoyetina subcutánea 6000 UI cada semana por 6 semanas y se realiza control de laboratorio a las dos semanas de la última dosis de eritropoyetina.

Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados por los investigadores en un formato prediseñado. Se calculó el promedio, desviación estándar y la frecuencia de las diferentes variables. Los parámetros hematológicos, clínicos y bioquímicos se compararon mediante una prueba de ANOVA de medidas respectivas, definiendo como significativas aquellas diferentes con valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyó inicialmente 15 pacientes en total, de los cuales 47% son de género masculino y el 53% de género femenino. La edad media fue de 64.73 ± 14.10 años (intervalo 39 – 86 años). Las etiologías más frecuentes encontradas fueron: enfermedad valvular cardíaca 67%, cardiopatía isquémica 20% y cardiopatía hipertensiva 13%. Las características clínicas, bioquímicas y hematológicas iniciales se muestran en la tabla 1.

Un paciente fue excluido a partir del día 45 por incumplimiento del primer control, un paciente falleció a causa de su enfermedad coronaria entre el día 75 y 80 del período de intervención; por lo tanto 13 pacientes completaron el estudio.

Edad	64.73 ± 14.10
Masculino/ Femenino, %	47/53
Peso	60.89 ± 11.83
Talla	1.55 ± 0.08
IMC	25.70 ± 5.58
Diagnósticos asociados	
- Enfermedad valvular	67%
- Cardiopatía isquémica	20%
- Cardiopatía hipertensiva	13%
Hemoglobina	10.25 ± 1.62
LVEF	44.4 ± 12.37
Clase funcional (NYHA)	2.53 ± 0.52
Hospitalizaciones previas/años	2.47 ± 0.52

LVEF: fracción de eyección ventricular izquierda.

NYHA: New York Heart Association.

La media inicial de hemoglobina fue de 10.43 ± 1.68 g/dl; en el primer y segundo control aumentó a 12.34 ± 1.51 y 13.42 ± 1.38 g/dl respectivamente ($p < 0.0001$). El hematócrito aumentó de 32.11 ± 5.12 a $40.48 \pm 4.90\%$. El promedio de hierro sérico fue de 61.40 ± 46.38 a 90.69 ± 40.41 . La ferritina inicial fue de 378.15 ± 501.11 a 622.49 ± 504.03 . La media de saturación de transferrina fue de 27.33 ± 16.54 a $45.85 \pm 20.27\%$.

La clase funcional (NYHA) inicial es de 2.46 ± 0.52 y posterior a la intervención fue de 1.23 ± 0.60 ; 11 pacientes (84%) tuvieron mejoría en su clase funcional con hemoglobina de 13.8 ± 1.10 g/dl.

El promedio inicial de la fracción de eyección fue de $45.54 \pm 12.16\%$, en el primera medición se obtuvo una media de $47.62 \pm 14.02\%$ y en la segunda medición de $50.69 \pm 12.46\%$ la media total de las medicinas fue de $47.97 \pm 12.74\%$ ($p < 0.05$).

En comparación con un período similar de tiempo antes del inicio del tratamiento de la anemia, el número de hospitalizaciones por paciente promedio se redujo de 2.46 ± 0.52 a 0.15 ± 0.38 .

Un total de dos pacientes (14%) fallecieron durante el seguimiento del estudio, obteniendo con un 95% de confianza que la mortalidad en una población de similares características sería de 0% a 32%.

Discusión

El hallazgo principal de este estudio es la anemia como factor común en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la corrección de ésta produce una notable mejoría en la fracción de eyección y la clase funcional de New York Heart Association (NYHA); todos estos cambios fueron ligados a la marcada reducción de hospitalización y mejor calidad de vida.

La mejoría de la función cardíaca se produjo, a pesar de que, la anemia inicial fue bastante modesta (Hb. 10.43 ± 1.68 g/dl), y su mejoría fue solo de 2g/dl. Los estudios en animales han demostrado que la cardiopatía isquémica e hipertrofia ventricular es más vulnerable a descensos de la hemoglobina que un corazón sano, con un marcado empeoramiento de la isquemia y disfunción del miocardio¹⁵. Este efecto negativo que ejerce la anemia sobre la función cardíaca se ha confirmado en estudios en humanos^{15,16}, esto explica porque la corrección de la anemia en los pacientes tuvo un efecto tan profundo en la función cardíaca y clase funcional. También, se debe a que el hierro endovenoso y la eritropoyetina (EPO) tienen propiedades citoprotectoras y estimula la producción de vasos sanguíneos en el miocardio, mejoran la función del endotelio, reducen el tamaño de la necrosis y la apoptosis, mejoran la contractilidad cardíaca, la fracción de eyección ventricular izquierda, la capacidad y utilización de oxígeno durante el ejercicio¹⁷.

Pacientes con ICC son propensos a la anemia, la principal causa es el daño renal producido por un bajo gasto cardíaco lo que conduce a vasoconstricción renal, isquemia y disminución de EPO en los riñones. Además, el daño cardíaco secreta citoquinas como IL1, IL6, IL10. Y FNT alfa que producen anemia por 3 vías: por disminución de la producción de EPO a nivel renal, interfiere con la actividad de la eritropoyetina a nivel de la médula ósea, inhiben la liberación de hierro del sistema retículo-endotelial^{18,19,20}. Muchos pacientes son propensos a la deficiencia de hierro causado por: pobre ingesta del mismo (caquexia cardíaca), mal-absorción o sangrados por el uso de aspirina profiláctica^{21,22,23,24}.

La administración de IECA también puede causar reducción en los niveles de Hb, especialmente cuando se usa a dosis altas, que se requieren generalmente en la ICC, debido a que interfiere en la producción de EPO en el riñón y en la actividad de la misma en la médula ósea^{25,26}.

Se utiliza hierro endovenoso junto con la EPO para evitar la deficiencia de hierro causado por el uso de EPO sola^{27,28}. La deficiencia de hierro provoca resistencia al tratamiento de EPO y aumenta la necesidad de dosis para mantener el nivel de Hb²⁹. Esta dosis elevada no solo será costosa, sino que produce hipertensión arterial³⁰. El hierro endovenoso reduce la dosis EPO ya que la combinación de estos fármacos han demostrado tener un efecto aditivo en la corrección de la anemia en la insuficiencia cardíaca congestiva^{28,31}.

En este estudio se usó Venofer, un producto hierro sacarosa, como nuestro suplemento de hierro endovenoso; ya que en nuestra experiencia es bien tolerado y se relaciona con pocos efectos secundarios^{32,33,34}. En este estudio no se reportaron efectos adversos.

La relación costo/eficacia de la terapia para la anemia es probablemente mucho menor que el costo de cualquiera de las alternativas: recurrentes hospitalizaciones, cirugía de revascularización coronaria para mejorar el suministro de sangre a un corazón en hibernación, trasplante de corazón o diálisis. Es posible que el tratamiento de la anemia en etapas tempranas pudiera, junto con la pauta de tratamiento habitual de la ICC, ayudar en la prevención como en la progresión de la miocardiopatía congestiva.

Las principales limitaciones de este estudio fueron el pequeño número de pacientes tratados y la falta de un grupo control, así como la no aleatorización.

A pesar de esto, los cambios que se encontraron en la fracción de eyección, clase funcional y hospitalización se debieron a la mejoría de la anemia. No obstante, a fin de aclarar con mayor precisión el efecto de la corrección de la anemia en la ICC, se debería

realizar un ensayo con una muestra mayor, doble ciego y aleatorio.

Al terminar este estudio se puede concluir diciendo que muchos pacientes con ICC moderada a severa padecen de anemia. El grado de anemia es paralelo al grado de deterioro de la función cardíaca. La corrección de la anemia se asocia con una impresionante mejoría en la función cardíaca que se refleja en una marcada mejoría en la clase funcional de la NYHA y en la fracción de eyección.

El tratamiento de la anemia con hierro endovenoso y EPO puede ser una adición útil al armamento médico para la ICC. Sin embargo, estas herramientas útiles son totalmente infrutilizadas, ya que es evidente que el papel de la anemia en el empeoramiento de la ICC y el uso de de EPO y hierro endovenoso requieren aclaraciones adicionales con ensayos controlados.

Referencias bibliográficas

1. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J. Card. Fail.* 2004; 10: S 1-4.
2. Lupón 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(1): 48-53.
3. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur. J. Heart. Fail.* 2002; 4(6): 681-686.
4. 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: 223-225.
5. McMurray JJV. What are the clinical consequences of anemia in patients with chronic heart failure? *J. Cardiac Failure.* 2004; 10 Suppl: 10-12.
6. Pascual Hernández D, Serrano Sánchez JA, García Robles JA, Muñoz Aguilera R, Prieto Arévalo R. Anemia e insuficiencia cardíaca. Manual de insuficiencia cardíaca (diagnóstico y tratamiento de una patología en expansión). Madrid: Just in Time; 2004; P. 70-73.
7. 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 1: S 93-102.
8. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia Predicts Mortality severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1933-1939.
9. Akram K, Pearlman BL. Congestive heart failure-related anemia and role for erythropoietin. *International J. of Cardiol.* 2007; 117: 296-305.
10. Macin SM, Perna ER, Farias EF, Alvarenga, et al. Prevalence and prognostic implication of anemia in decompensated chronic heart failure setting. *J. Card. Fail.* 2003; 9 Suppl 1: 263.
11. 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(7): 1737-1744.
12. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaibed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003; 107(2): 294 - 299.
13. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, 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 February 19; 37: 1775-1780.
14. 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: 749-761.
15. Carson JL. Morbidity risk assessment in the surgically anemic patient. *Am. J. Surg.* 1995; 170 Suppl: 32-36.
 16. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996; 348: 1055-1060.
 17. Wald M, Gutnisky A, Borda E, Sterin BL. Erythropoietin modified the cardiac action of ouabain in chronically anaemic-uraemic rats. *Nephron.* 1995; 71:190-196.
 18. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:236-241.
 19. Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Vooletich MT, Farmer JA, Torre-Amione G. Tumor necrosis factor. A mediator of disease progression in the failing human heart. *Chest.* 1999; 115:1170-1174.
 20. Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, et al. Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Intern.* 1998; 54:1337-1343.
 21. Schwengel RH, Gottlieb SS, Fisher ML. Protein-energy malnutrition in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73:908 - 910.
 22. King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing.* 1996; 25:144-149.
 23. Weil J, Colin JD, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br. Med. J.* 1995; 310:827-830.
 24. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, et al. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 54:84-89.
 25. 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; 13:1206-1210.
 26. Erturk S, Nergizoglu G, Ates K et al. The impact of withdrawing ACE inhibitors on erythropoietin responsiveness and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14:1912-1916.
 27. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10:610-619.
 28. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.* 1996; 50:1694-1699.
 29. Koch KM, Koene RAP, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of Epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. *Clin. Nephrol.* 1995; 44:201-208.
 30. Maschio G. Erythropoietin and systemic hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10 Suppl 2: 74-79.
 31. 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; 26:41-46.
 32. Silverberg DS, Iaina A, Peer G, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am. J. Kidney. Dis.* 1996; 27:234-238.
 33. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron.* 1996; 72:413-417.
 34. Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z, et al. Intravenous iron for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int.* 1999; 55 Suppl 69:79-85.