

# **LA ACTITUD DEL INTERNISTA ANTE UNA ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS**

**Dra. Luz Marina Calvo Hernández**

**Dra. Rosa María Bautista Salinas**

**Servicio de Medicina Interna**

**Hospital Universitario Insular de Gran Canaria**

# GUÍA

- ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS:  
GENERALIDADES
- ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA  
CARDÍACA
- ANEMIA EN LA ENFERMEDAD  
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

# DEFINICIÓN DE ANEMIA

- **CRITERIOS DE LA OMS**

- Hombres: Hematocrito  $< 39\%$  y una Hemoglobina  $< 13$  g/dl
- Mujeres: hematocrito  $< 36\%$  y una Hemoglobina  $< 12$  g/dl

# ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS

- Es la causa más frecuente de anemia después de la ferropénica
- Alteración del metabolismo del hierro: **bloqueo en su utilización**
- Inicio insidioso (3-4 semanas)
- Variedad: ATC de procesos agudos

# ATC: PATOGENIA

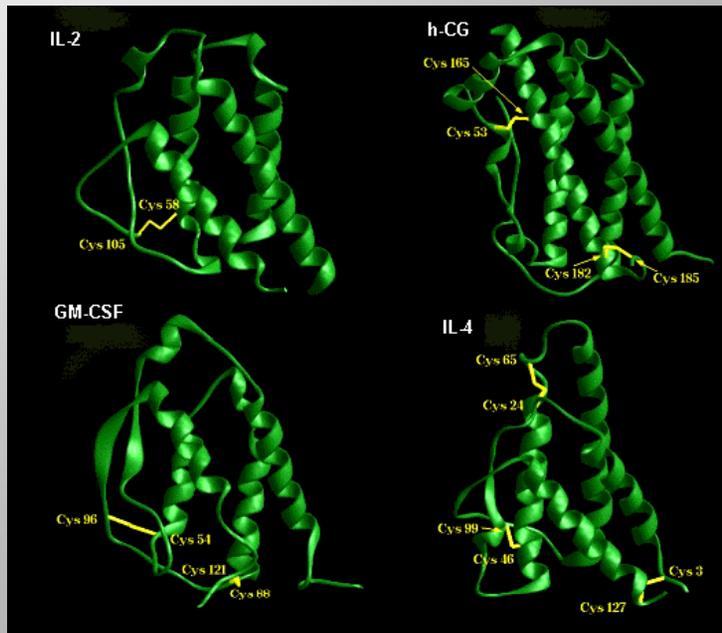
- Disminución de la eritropoyesis en la médula ósea
- En menor medida una disminución de la supervivencia de los hematíes:  
eritrofagocitosis de los macrófagos

# ATC: PATOGENIA

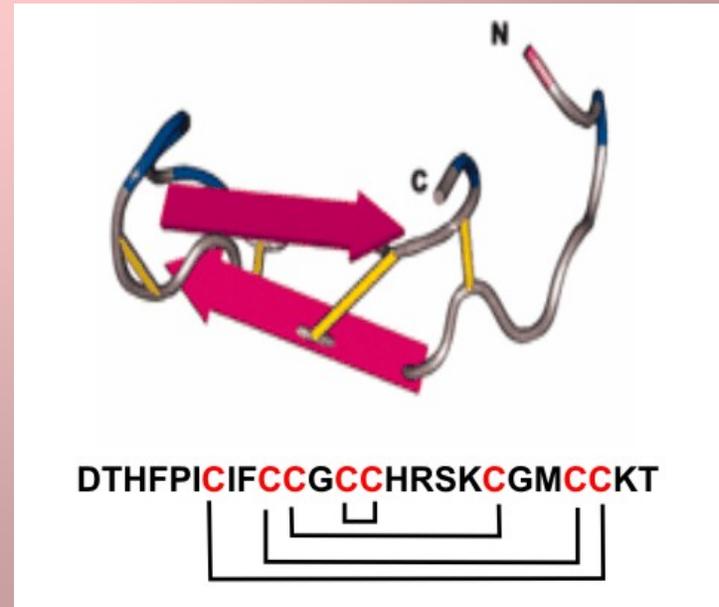
- **Mala movilización del hierro almacenado en los macrófagos:**
  - Disminución del hierro en sangre
  - Disminución del hierro disponible para nueva síntesis de hemoglobina
- **Defectuosa respuesta eritropoyética medular.**
  - Deficiencia moderada de EPO: en la ATC la EPO no está tan elevada para los niveles de Hb
  - Disminución de la respuesta de los progenitores eritroides a la EPO.

# ATC: PATOGENIA

## CITOQUINAS



## HEPCIDINA



# CITOQUINAS

- Monocitos activados en la inflamación: liberación de citoquinas (IL 1, IL6) y TNF alfa
- Disminución de la respuesta de la eritropoyetina en la médula ósea (IL 1, TNF alfa)
- Disminución de la secreción de EPO por las células renales

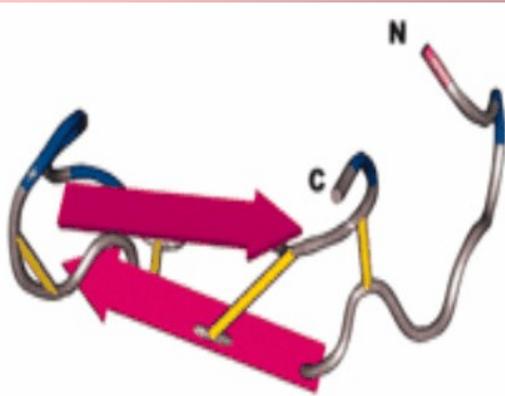
# METABOLISMO DEL HIERRO

- Absorción
- Movilización desde sus depósitos
- Recuperación del hierro previamente usado

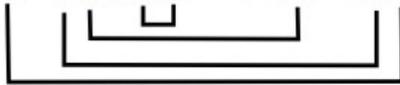
- En los últimos años se han implicado diversos genes y proteínas
- **Hepcidina:** principal responsable en la absorción intestinal del hierro y su utilización por los macrófagos

# HEPCIDINA

## HEPCIDINA



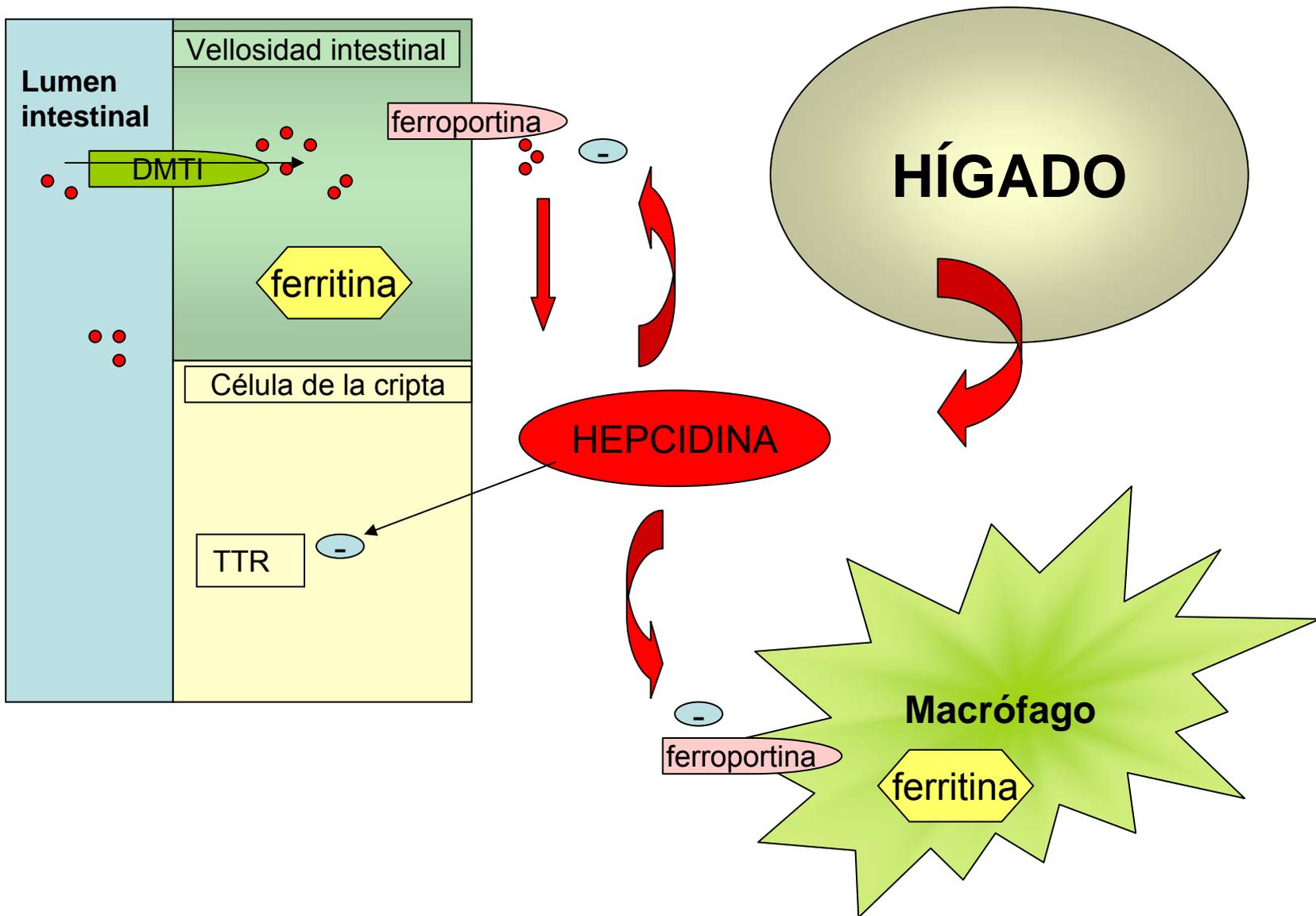
DTHFPICIFCCGCCHRSKCGMCCKT



# METABOLISMO DEL HIERRO:

## HEPCIDINA

- Descrita por primera vez en el año 2000
- Es un péptido pequeño sintetizado en el hígado. En menos cantidad en neutrófilos y macrófagos
- Liberado al plasma
- Eliminación urinaria
- Efecto bactericida in vitro
- Principal papel como homeostasis del hierro y en su vinculación con la inflamación e inmunidad innata



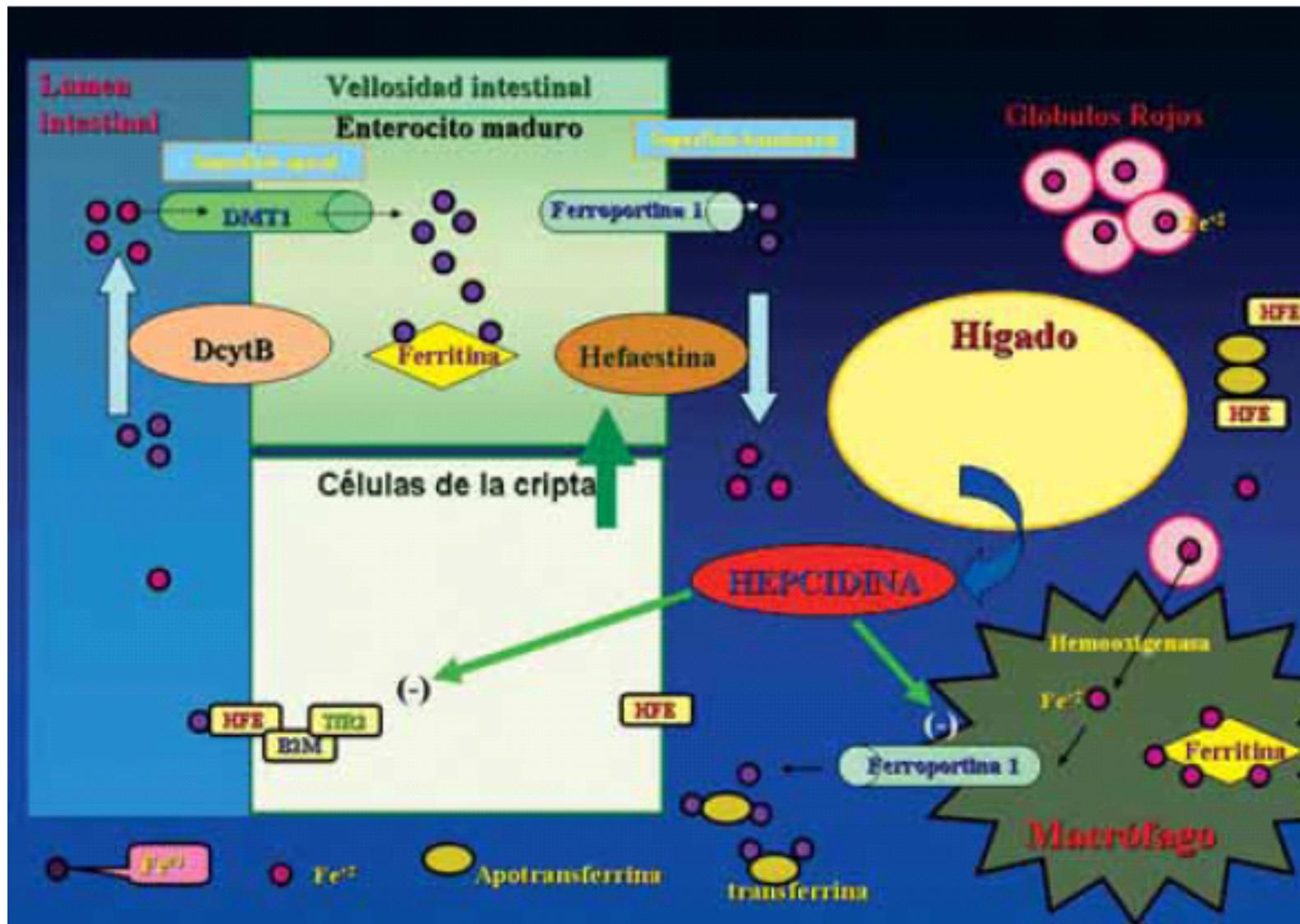
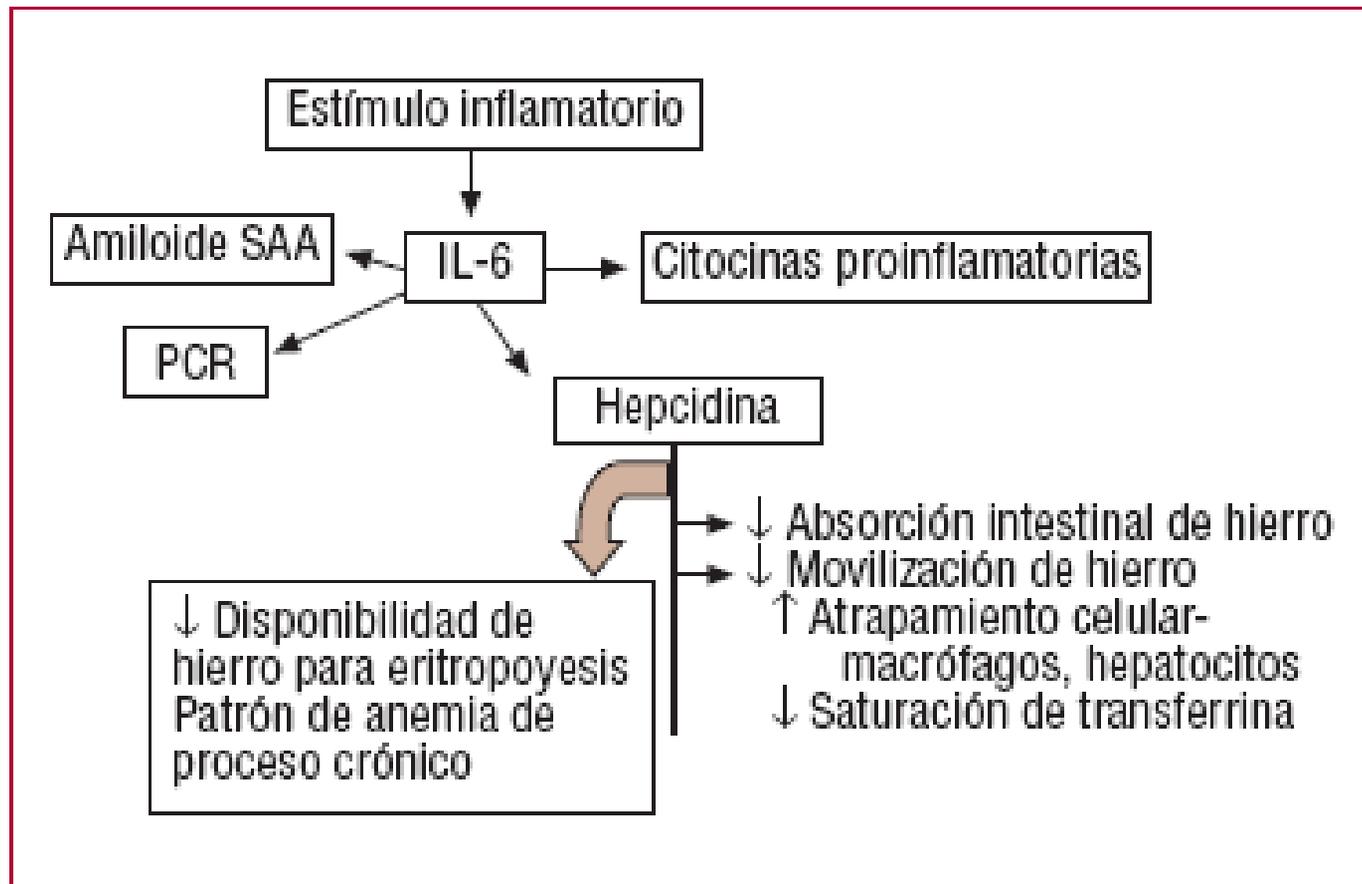


Fig I: Esquema simplificado del mecanismo de regulación de la homeostasis del hierro.

# HEPCIDINA

- Su secreción es estimulada por:
  - La absorción de hierro.
  - Liberación de citoquinas (IL 1, IL 6) en las situaciones de inflamación e infección
- Acción de la hepcidina:
  - Inhibir el flujo celular de la proteína exportadora ferroportina
  - Retención de hierro en los macrófagos, hepatocitos y enterocitos



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

# ATC: LABORATORIO

- Es típicamente Normocítica-Normocrómica – Hipoproliferativa
- Puede ser microcítica-hipocrómica (20-50%)
- En la mayoría de los casos se trata de una anemia moderada (Hb: 10-11 g/dL).
- Hb < 8 g/dL: 20% de los casos

# ANEMIA DE TRASTORNO CRÓNICOS

- El hierro sérico y los niveles de transferrina están disminuidos.
- El índice de saturación de la transferrina está ligeramente descendido (10-20%)
- Ferritina sérica normal o aumentada.
- MO:
  - Incremento del hierro de depósito
  - Disminuidos en los sideroblastos
- Elevación de parámetros inflamatorios: PCR, VSG

# ATC: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Anemias hipoproliferativas
- Anemia ferropénica (frec la coexistencia!):
  - Rc de transferrina aumentado en ferropenia
  - Niveles de EPO menores en la ATC
- Talasemias
- Sd mielodisplásicos

# ATC: DIAGNÓSTICO / DX DIFERENCIAL

- Hiposideremia
- Transferrina normal o disminuida
- Ferritina normal o aumentada
- Otros que pueden orientarnos.
  - EPO normal o aumentado (menos que en la ferropenia)
  - Número de reticulocitos disminuidos en respuesta al grado de anemia
  - Rc de transferrina (aumentado en la ferropenia)
  - Aumento de VSG y PCR
  - Otros datos según la historia clínica y EF (hormonas tiroideas, función renal, etc.)
- Estudio de MO

# ATC: TRATAMIENTO

- Corrección de la enfermedad de base
- Corrección de otros factores contribuyentes
- La mayoría de los pacientes presentan una anemia moderada asintomática.
- En algunos casos, la anemia es más grave, empeorando la calidad de vida y el curso de la enfermedad que la ha producido.
- Objetivo en todos los casos: Hb de 12 g/dL (grado 2C)
- TTO:
  - Agentes estimulantes de la eritropoyesis
  - Suplementos de hierro: mantener saturación de transferrina mayor de 20% y ferritina > 100 ng/mL
  - Transfusión según síntomas o comorbilidades

Culleton BF. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. Blood 2006

Denny SD. Impacto of anemia on mortality, cognition and function in elderly. Am j Med 2006

# ATC: TRATAMIENTO

- Indicado en pacientes sintomáticos y que no mejoren a pesar de tratar enfermedad de base:
  - Agentes estimulantes de la eritropoyesis:  
Eritropoyetina/darbepoyetina (Grado 2B)
  - Suplemento oral/iv de hierro: mantener saturación de transferrina mayor de 20% y ferritina > 100 ng/mL.
  - Transfusión de sangre / transfusión de concentrados de hematíes: individualizar según síntomas/ comorbilidades
- Objetivo en todos los casos: Hb de 12 g/dL (grado 2C)

# ATC: TRATAMIENTO

**Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia**

Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, Plewa C, Ellison AR, Sheng J, Winters A, Juan T, Li H, C. Begley CG, Molineux G

*Blood 2010; 115 (17):3616-3624*

---

# ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS (ATC)

- Anemia asociada a trastornos crónicos muy diversos:
  - Infecciosos
  - Neoplasias
  - Transplante de órganos sólidos
  - IRC.
  - Inflamatorios

TABLA I. Posibles causas de una anemia inflamatoria

Enfermedades asociadas	Prevalencia estimada (%)
Infecciones	18-95
- víricas	
- bacterianas	
- fúngicas	
Neoplasias	30-77
- de órgano sólido	
- hematológicas	
Enfermedades autoinmunes	8-71
- artritis reumatoide	
- lupus eritematoso diseminado	
- sarcoidosis	
- vasculitis	
Rechazo de trasplantes de un órgano sólido	8-70
Insuficiencia renal y procesos inflamatorios crónicos (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).	23-50

# ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS

- En los últimos años se ha demostrado que está presente en otras entidades como:
  - **Insuficiencia cardiaca**
  - **Anemia en ancianos**
  - **EPOC**
  - **DM**
  - **Traumatismos graves**



GRUPO  
DE INSUFICIENCIA  
CARDÍACA

## EDITORIAL

# Medicina Interna y enfermedades prevalentes. El caso de la insuficiencia cardíaca

P. Conthe y M. Vilardell en nombre de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Interna

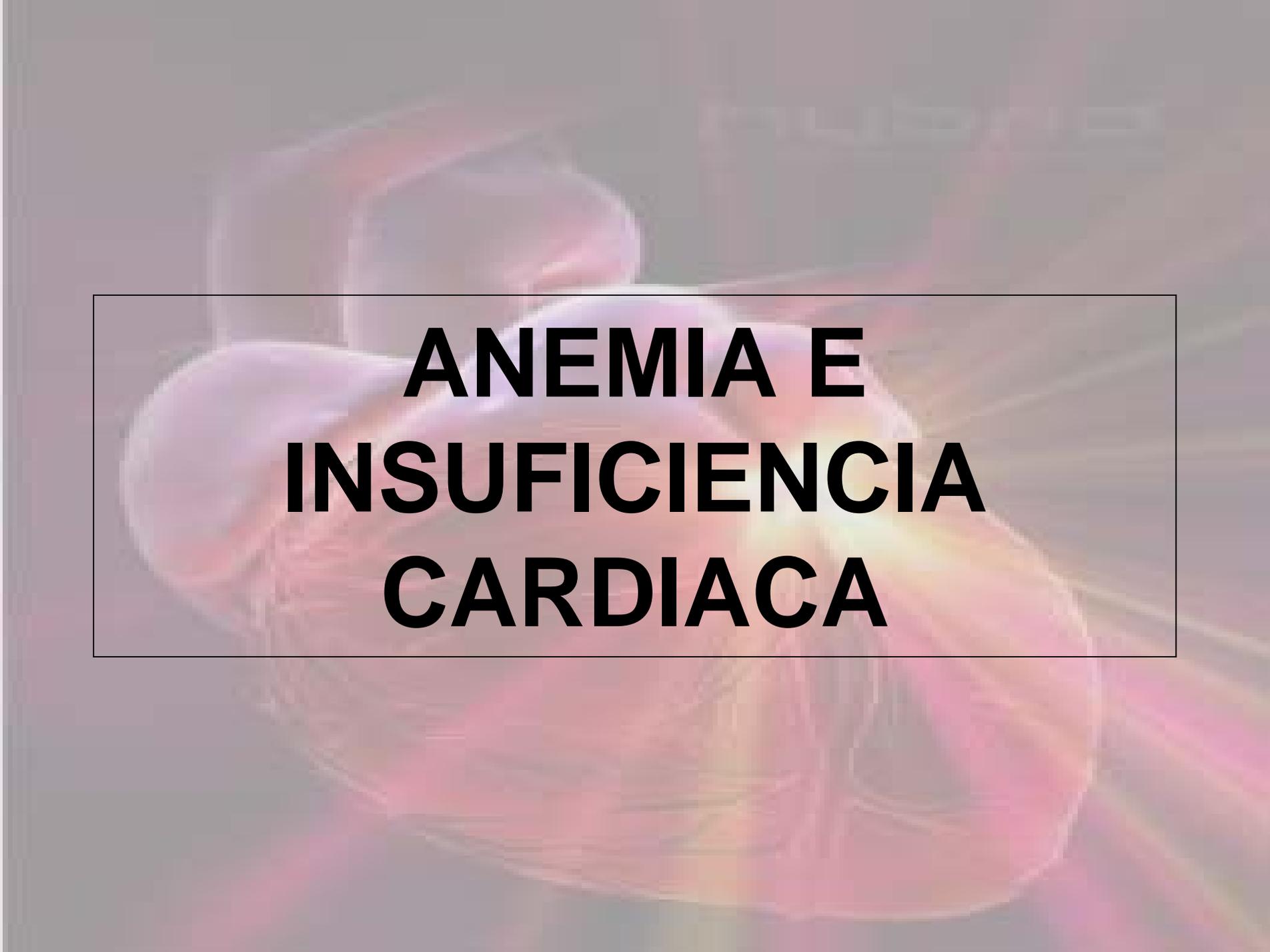


### NUEVOS TRATAMIENTOS EN EPOC

## Complejidad de la EPOC. Tratamiento individualizado, nuevas aproximaciones, fenotipos, comorbilidades

J.C. Martín-Escudero

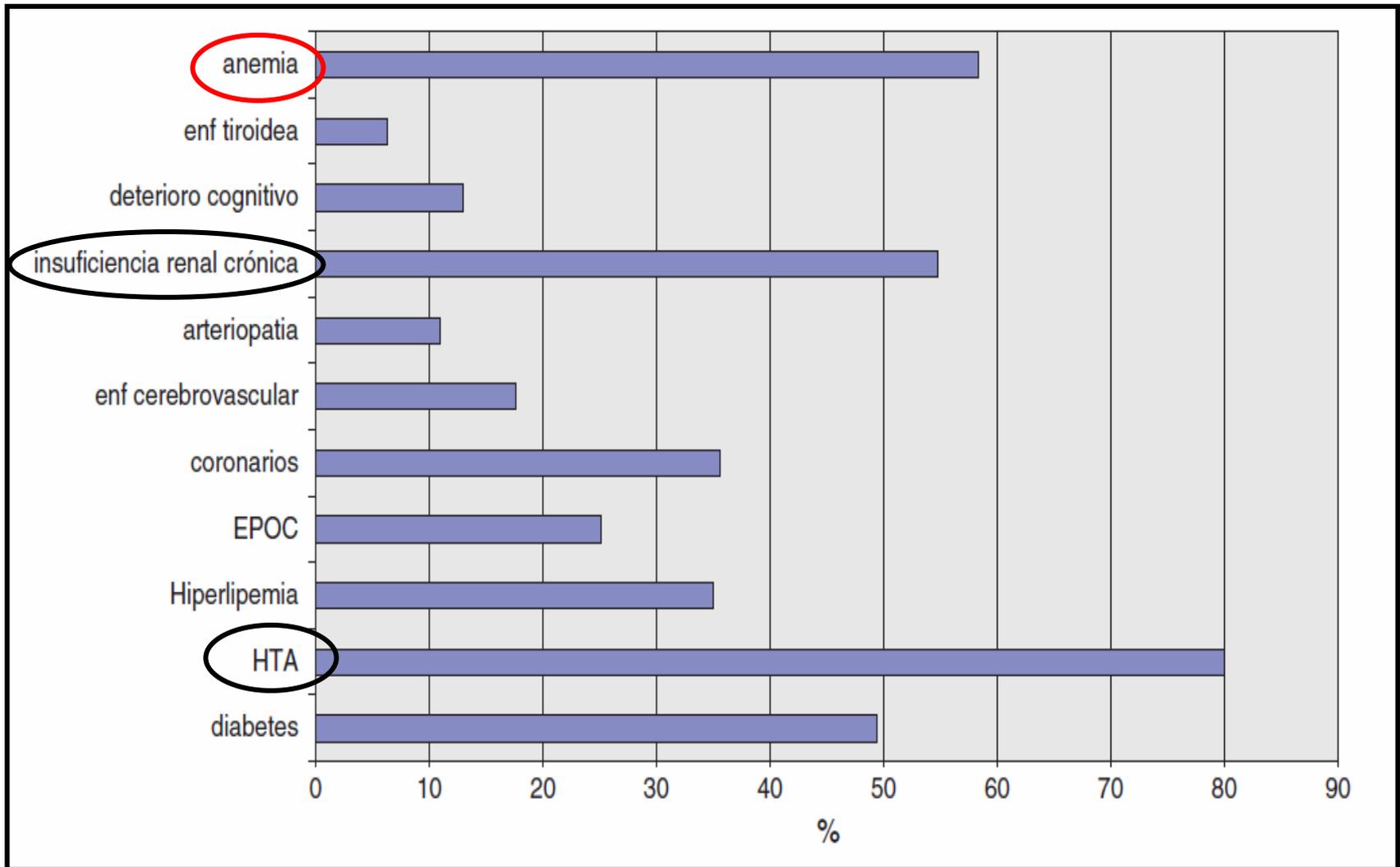
*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España*

A hand holding a glowing heart. The heart is the central focus, emitting a bright, warm light that illuminates the hand and the surrounding area. The background is a soft, out-of-focus gradient of colors, including shades of pink, purple, and blue, creating a dreamlike and ethereal atmosphere. The hand is positioned as if cradling the heart, symbolizing care, health, and life.

# **ANEMIA E INSUFICIENCIA CARDIACA**

# ATC E INSUFICIENCIA CARDIACA

- Últimamente el interés se está centrando en el estudio de comorbilidades, que empeoran la supervivencia y cuyo tratamiento o prevención pueden aportar beneficios clínicos y pronósticos.

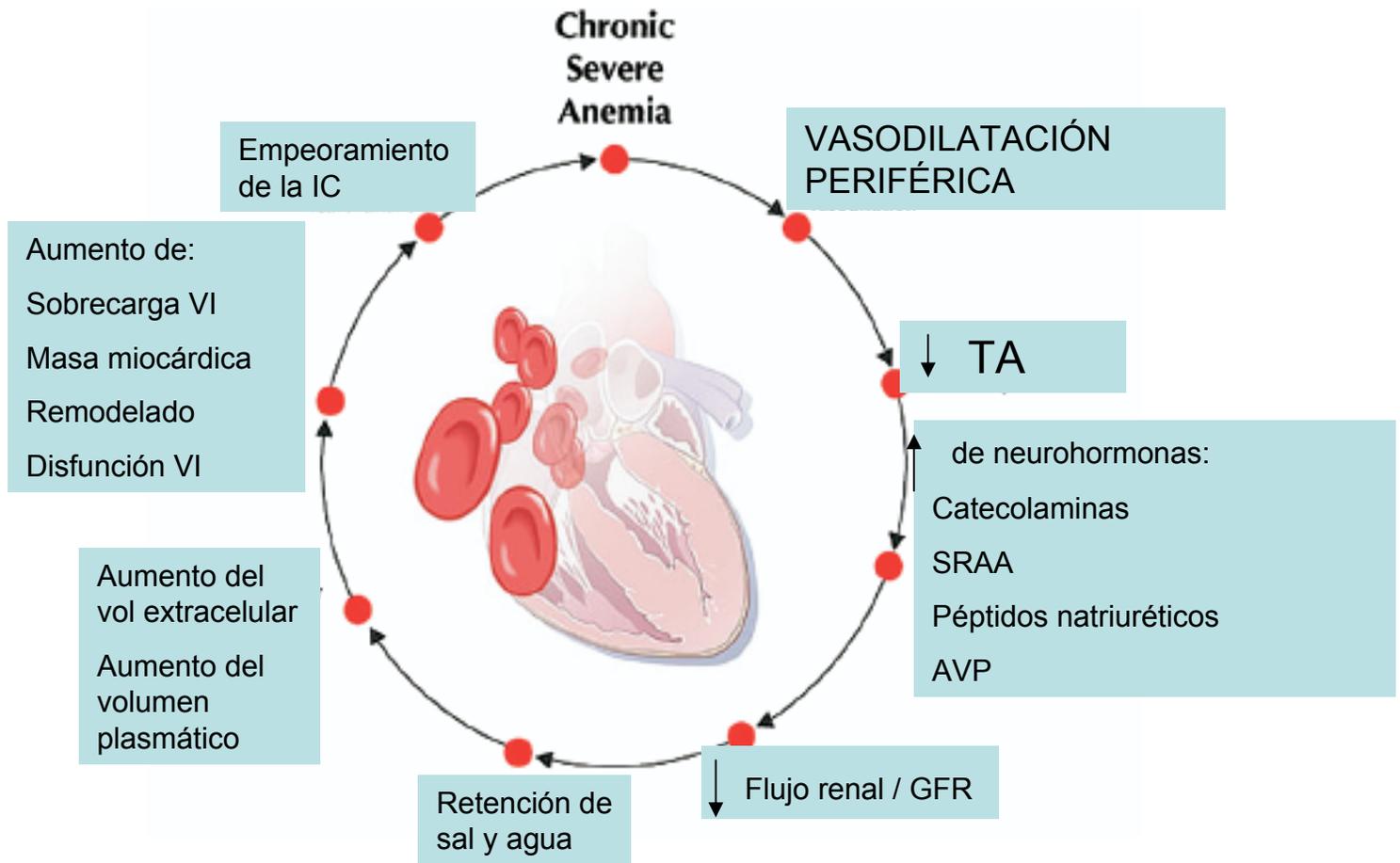


Comorbilidad en pacientes con IC registrada en el estudio GESAIC\*.

(\*Grupo para el Estudio y Significado de la Anemia en la Insuficiencia Cardíaca)

# ATC E IC: FISIOPATOLOGÍA

- La anemia es un Factor de Riesgo en la IC, pudiendo:
  1. Provocar hiperestimulación simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
  2. Generar sobrecarga de volumen para el ventrículo izquierdo → Hipertrofia y alteración de la contractilidad cardiomiocitaria.
  3. Estimular la secreción de citoquinas proinflamatorias.



**Figure 2** Possible Sequence of Events Involved in the Pathogenesis of Heart Failure in Chronic Severe Anemia

AVP = arginine vasopressin; GFR = glomerular filtration rate; LV = left ventricle;  
 RAA = renin-angiotensin-aldosterone. Data from Anand et al. (49). Figure illustration by Rob Flewell.

# ATC E IC: INCIDENCIA

- La anemia es un hallazgo frecuente
- Variable
- Incidencia aprox 10-20%
- Aumenta con el tiempo de evolución de la IC, la edad y el deterioro de la función renal.
- Aumenta al empeorar la clase funcional (Clase I NYHA= 9%; Clase IV NYHA= 79%)

# ATC E INSUFICIENCIA CARDIACA

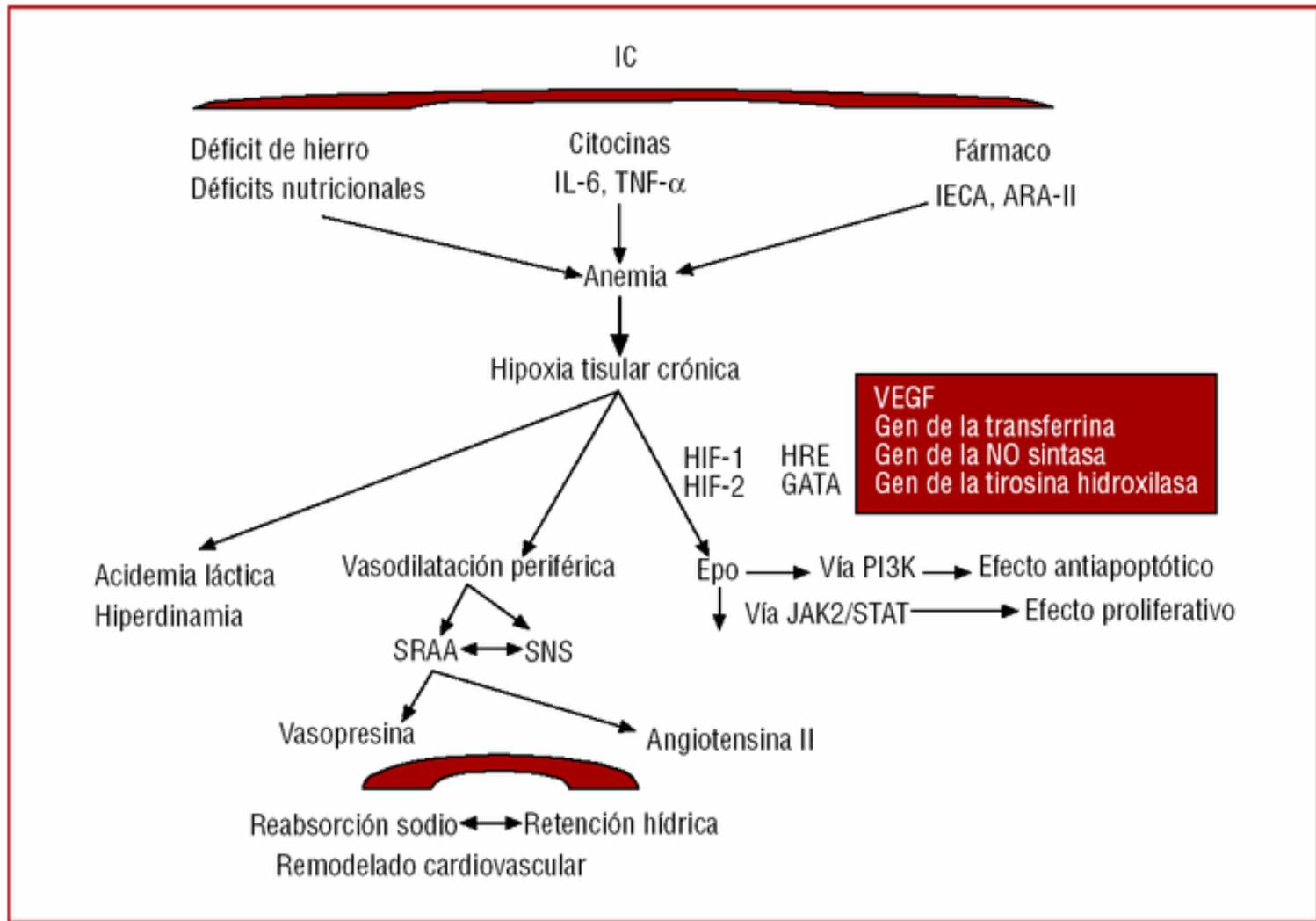
- Se ha demostrado que la presencia de anemia puede empeorar la función cardíaca y los síntomas, en pacientes con IC; y su corrección puede ser beneficiosa.
- Además, la anemia crónica puede contribuir al desarrollo de IC en pacientes con enfermedad renal terminal.

# ANEMIA E INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC)

- En un estudio de 432 pacientes: cada descenso de 1 g/dl de hemoglobina, estaba asociado de manera independiente con:
  1. Dilatación ventricular izquierda.
  2. Desarrollo de IC.
  3. Mortalidad.

# ANEMIA E IC: CAUSAS

1. Aumento de citoquinas circulantes.
2. Anemia dilucional.
3. Deficiencia de hierro.
4. Uso de IECAs y ARA II.
5. Disfunción renal
6. Otros factores contribuyentes.



# ANEMIA E IC: CAUSAS

## 1. Aumento de citoquinas circulantes.

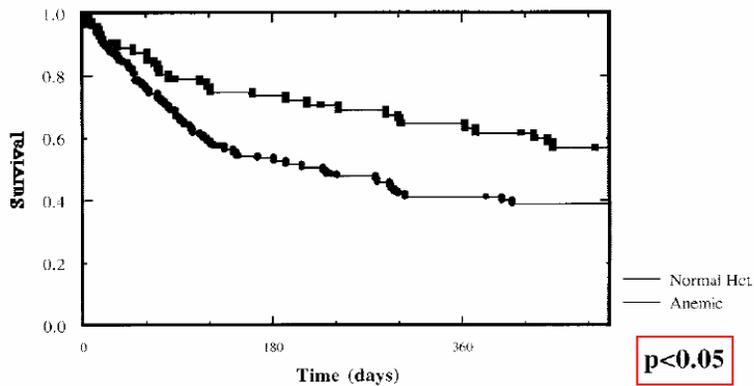
Al igual que en pacientes con anemia e inflamación crónica (aumento de TNF- $\alpha$  e IL-6 y reactantes de fase aguda).

1. Reducen la secreción renal de EPO
2. Suprimen la actividad de la EPO sobre los precursores eritrocitarios de la médula ósea.
3. Reducen la biodisponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina (HEPCIDINA).

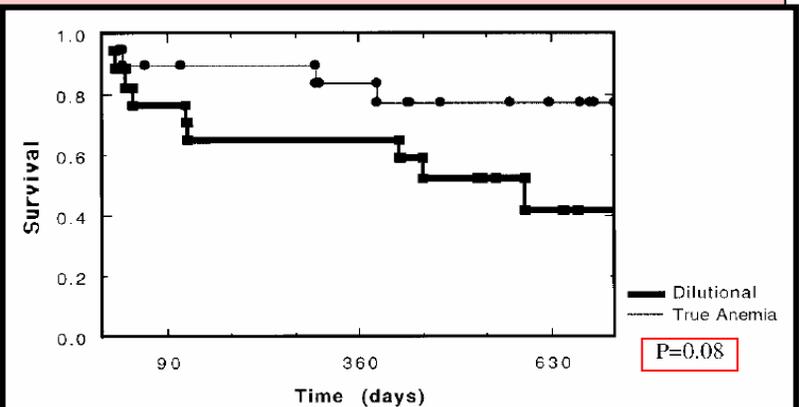
# ANEMICA E IC: CAUSAS

## 2. Anemia dilucional.

- La hemodilución es común y tiene un efecto deletéreo en pacientes con IC, activando mecanismos compensatorios de la hipoxia tisular.
- Pacientes con hemodilución suelen tener un peor pronóstico.



**Figure 1.** Survival curves of patients with and without anemia. Hct indicates hematocrit.

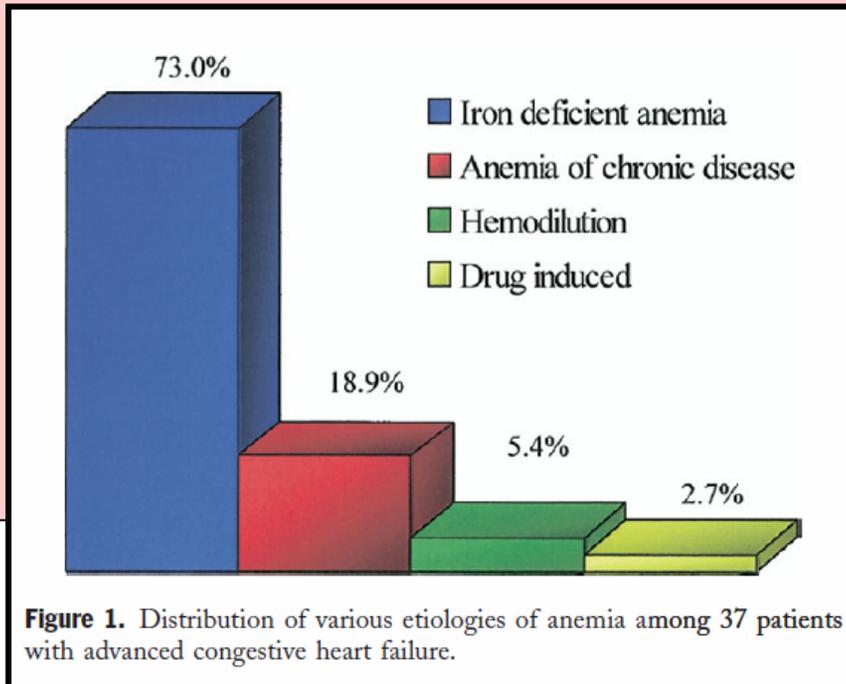


**Figure 2.** Survival curves of the patients with true anemia versus hemodilution.

# ANEMIA E IC: CAUSAS

## 3. Deficiencia de hierro.

- En 37 pacientes con IC severa (FE 22%, NYHA 3.7) y anemia (todos con aspirado de médula ósea): 73% tenían déficit de hierro.



# ANEMIA E IC: CAUSAS

## 4. Uso de IECAs y ARA II.

- Los IECAs pueden inducir anemia en algunos pacientes.
- El efecto de los IECAs sobre el hematocrito es mediado por Ac-SDKP (goralatide), un tetrapéptido que inhibe la eritropoyesis.
- El Ac-SDKP es metabolizado por la ECA y se acumula en presencia de IECA → por tanto se inhibe la eritropoyesis.

# ANEMIA E IC. CAUSAS

## 4. Uso de IECAs y ARA II.

- La Angiotensina II juega un papel importante en la regulación de la eritropoyesis, por:
  1. Aumentar la secreción renal de EPO.
  2. Estimular directamente los precursores de la serie roja en la médula ósea, a través del receptor de la angiotensina tipo I.

# ANEMIA E IC. CAUSAS

## 4. Uso de IECAs y ARA II.

- **Estudio SOLVD:** pacientes con Disfunción ventricular izquierda aleatorizados a Enalapril o Placebo.
  - Al año, el porcentaje de “nueva anemia” (Htco  $\leq$  39% en hombres y  $\leq$  36% en mujeres) fue significativamente mayor en el grupo tratado con enalapril (11.3 vs 7.9%).
  - Esta diferencia fue evidente de manera precoz (a las 6 semanas)
  - El efecto de los IECAs sobre el hematocrito es mediado por Ac-SDKP (goralatide), un tetrapéptido que inhibe la eritropoyesis

# ANEMIA E IC. CAUSAS

## 5. Disfunción renal

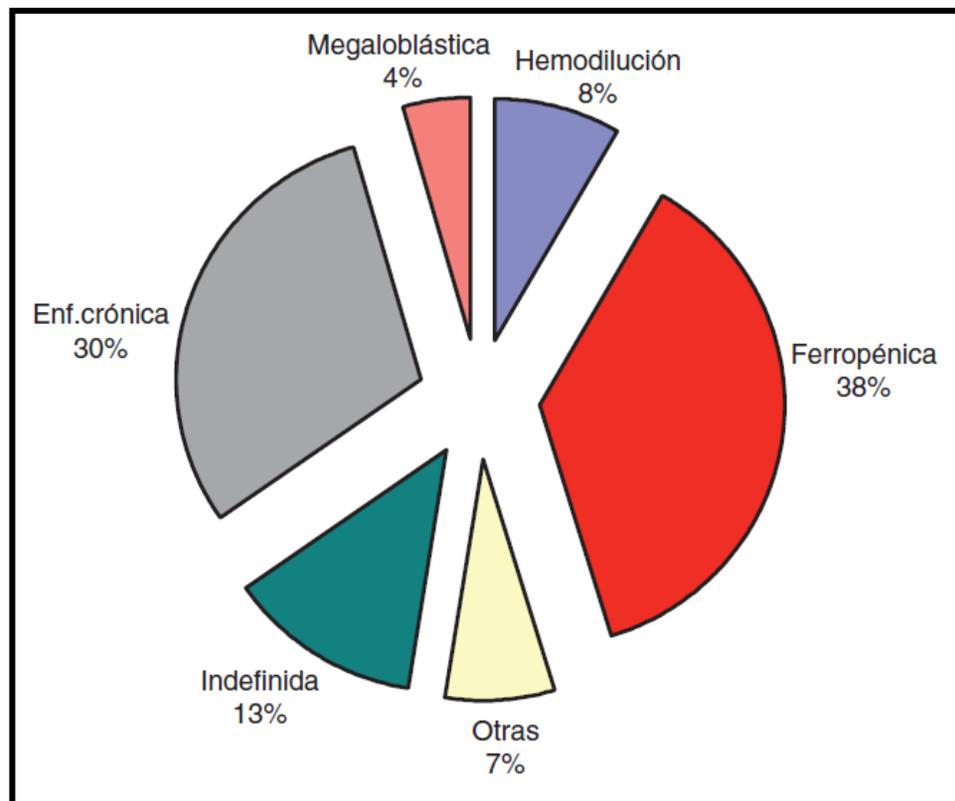
- Alta prevalencia de **Insuficiencia Renal (IR)** en pacientes con **IC** → “**Síndrome cardiorrenal**”: 20-40%.
  - Los grados moderado-grave de disfunción renal (tasa de filtración glomerular  $< 53$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se asocian a:
    1. Disminución de la secreción de EPO.
    2. Descenso progresivo de los valores de Hb.
  - El Síndrome Cardiorrenal con anemia en la IC es un factor de riesgo independiente de morbilidad vascular y mortalidad.

# ANEMIA E IC. CAUSAS

## 5. Otros factores contribuyentes

- Desnutrición: elevación de marcadores séricos proinflamatorios.
- Hipoperfusión de la médula ósea.
- Tratamientos: anticoagulantes y antiagregantes → pérdidas hemáticas.
- Edad avanzada.
- Síndromes mielodisplásicos.

	N
Edad (media [DE], años)	228
Sexo mujer (%)	
Índice de Barthel (media [DE])	228
Pfeiffer (media [DE])	228
Índice de Charlson (media [DE])	228
Dislipemia (%)	91
Cardiopatía isquémica (%)	84
FA (%)	111
FEVI >45 (%) <b>56%</b>	128
AI (media [DE])	159
Hb (media [DE], g/dl)	228
Hematocrito (media [DE], %)	228
Creatinina (media [DE], mg/dl)	228
FG <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (%) <b>54.8%</b>	125
Na (media [DE], mmol/l)	228
NYHA III-IV (%) <b>56%</b>	128



### Etiología de la anemia en pacientes con IC. Estudio GESAIC\*.

**Prevalencia de la anemia: 52,7% (228 pac)** (Hb < 12 g/l en la mujer y a 13 g/l en el varón).

Período de 3 meses, servicios de de MI de 15 hospitales evaluando pacientes ingresados con IC descompensada.

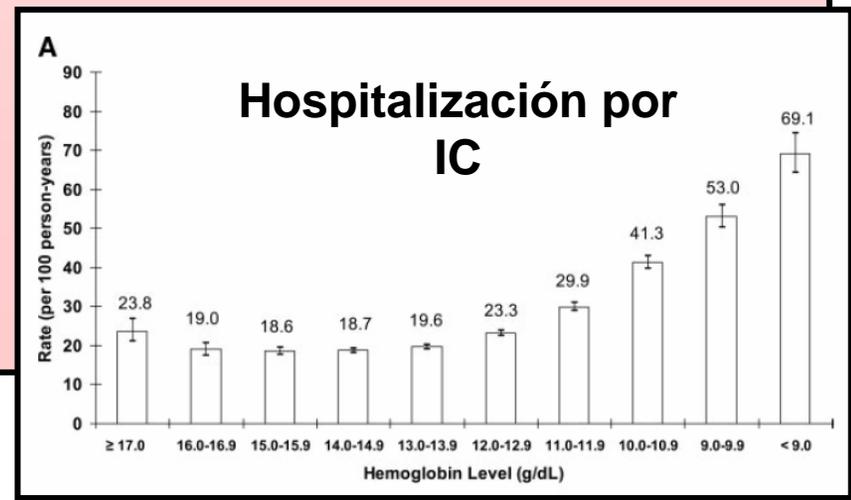
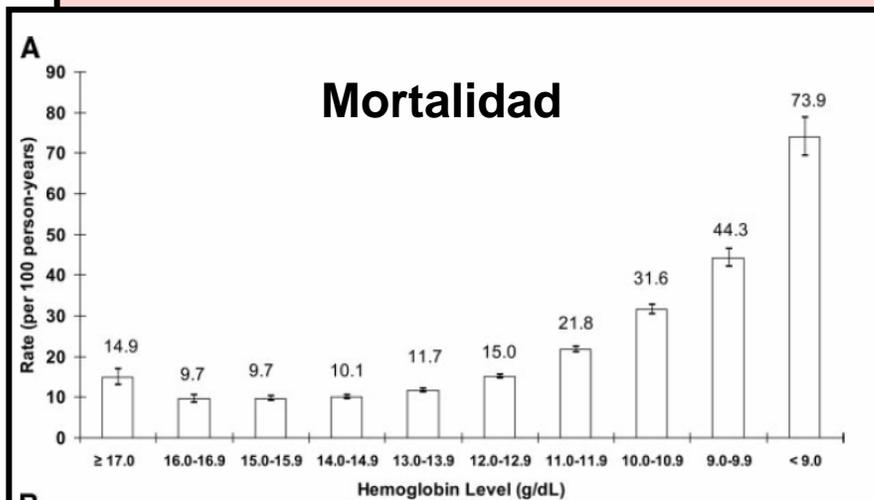
\*Grupo para el Estudio y Significado de la Anemia en la Insuficiencia Cardíaca

# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

- Numerosos estudios han evaluado la efecto de la anemia en pacientes con IC.
  - Mayor mortalidad
  - Mayor n° hospitalizaciones
  - Mayor dilatación de VI

# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

- **ANCHOR** (The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource utilization study). 59.772 pacientes con IC estable.
  - Valores de Hb < 13 g/dl → mayor mortalidad y hospitalizaciones por IC (independientemente de otros factores pronósticos).
  - Valores de Hb ≥ 17 g/dl → incremento en la tasa de ingresos por IC (35% pacientes con EPOC).

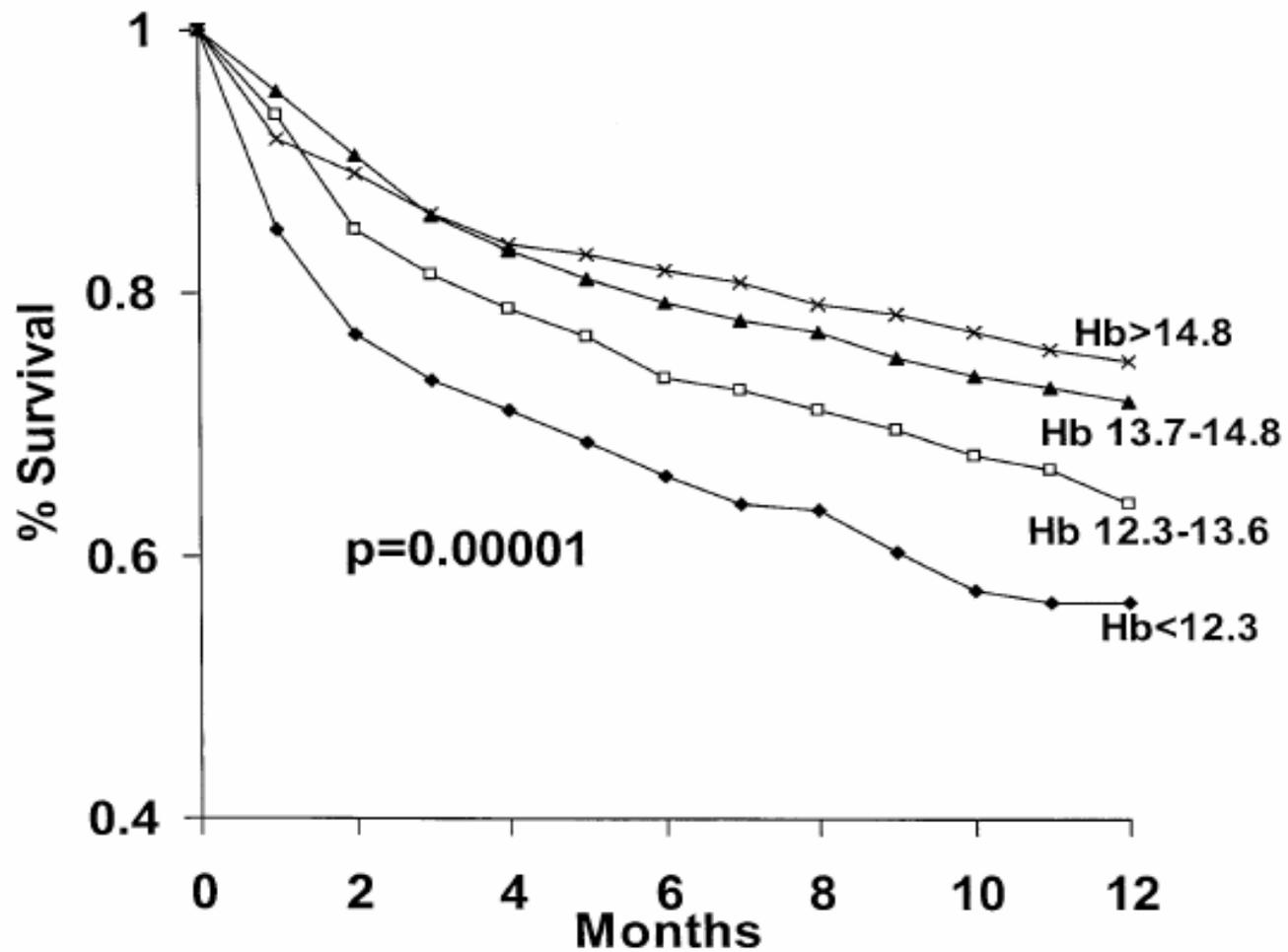


# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

- El significado pronóstico independiente de anemia en IC fue analizado en una revisión de 1061 pacientes con IC y clase funcional NYHA III y IV, con FE <40%. Concluyendo:
  1. La menor concentración de Hb se asociaba a empeoramiento hemodinámico, mayor concentración de creatinina y urea, y menor concentración de albúmina.

# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

- Concluyendo:
  2. Pacientes con menor concentración de Hb (< 13.6 g/dl) tenían una mayor frecuencia de IC clase IV NYHA, y un menor pico de consumo de oxígeno.
  3. En el análisis multivariable, una menor concentración de Hb era un **predictor independiente de mortalidad** (RR: 1.13 por cada 1 g/dl en concentración de Hb baja).



**Figure 1.** Kaplan-Meier survival analysis for the entire cohort by quartile of hemoglobin (Hb) level.

# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

- **Estudio SOLVD** (pacientes con disfunción ventricular izquierda randomizados a Enalapril o Placebo)
- Una menor concentración de Hb era un **predictor independiente de mortalidad**.
- Cada **1 g/dl de reducción del hematocrito** se asociaba a un incremento del 2.7% de mortalidad.

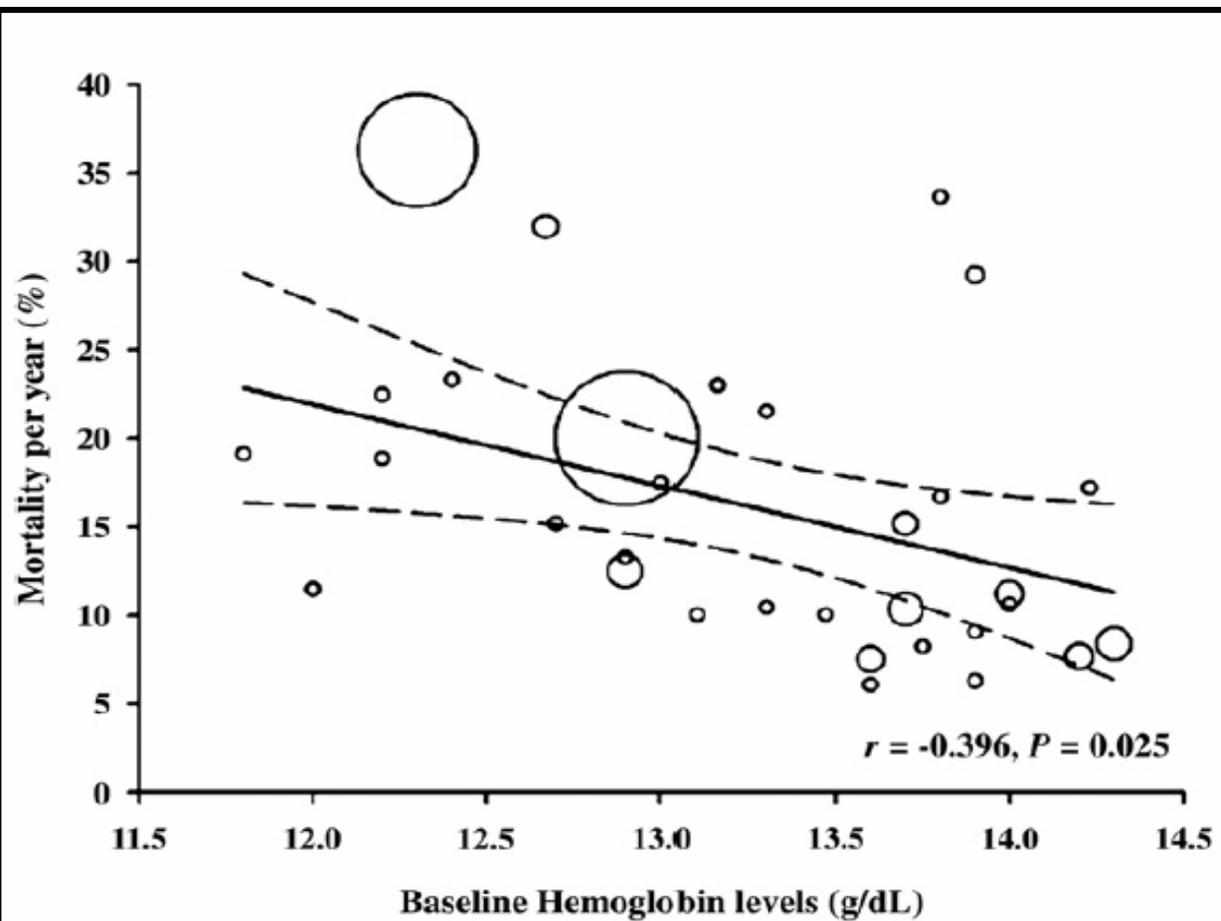
- **Estudio COMET** (Carvedilol ot Metoprolol European Trial).
- 2.678 pacientes con FEVI<35% → evaluación del desarrollo de anemia de novo.
- Los IECAs NO se relacionaron con el descenso del hematocrito.
- Los **descensos de Hb superiores a 2 g/dl** incrementan de forma significativa e independiente el riesgo de mortalidad.

# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

- **Estudio COMET** (Carvedilol ot Metoprolol European Trial).
  - 2.678 pacientes con FEVI<35% → evaluación del desarrollo de anemia de novo.
  - El uso de antialdosterónicos protegía de la aparición de anemia.
  - Los IECAs NO se relacionaron con el descenso del hematocrito.
  - Los descensos de Hb superiores a 2 g/dl incrementan de forma significativa e independiente el riesgo de mortalidad.

# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

- **Metanálisis año 2008:**
  - > 150.000 sujetos estudiados.
  - Anemia observada en 1/3 de los pacientes con IC.
  - La anemia es un factor de riesgo independiente para la mortalidad.
  - El riesgo absoluto para mortalidad de los pacientes con anemia es de 1,96 independientemente de la FEVI preservada o disminuida.
  - Engloba todos los estudios sin considerar las diferencias en el criterio definitorio de anemia entre ellos → Necesidad de estandarizar la definición.



**Figure 4**

**Relationship Between Baseline Hemoglobin and Annual Mortality**

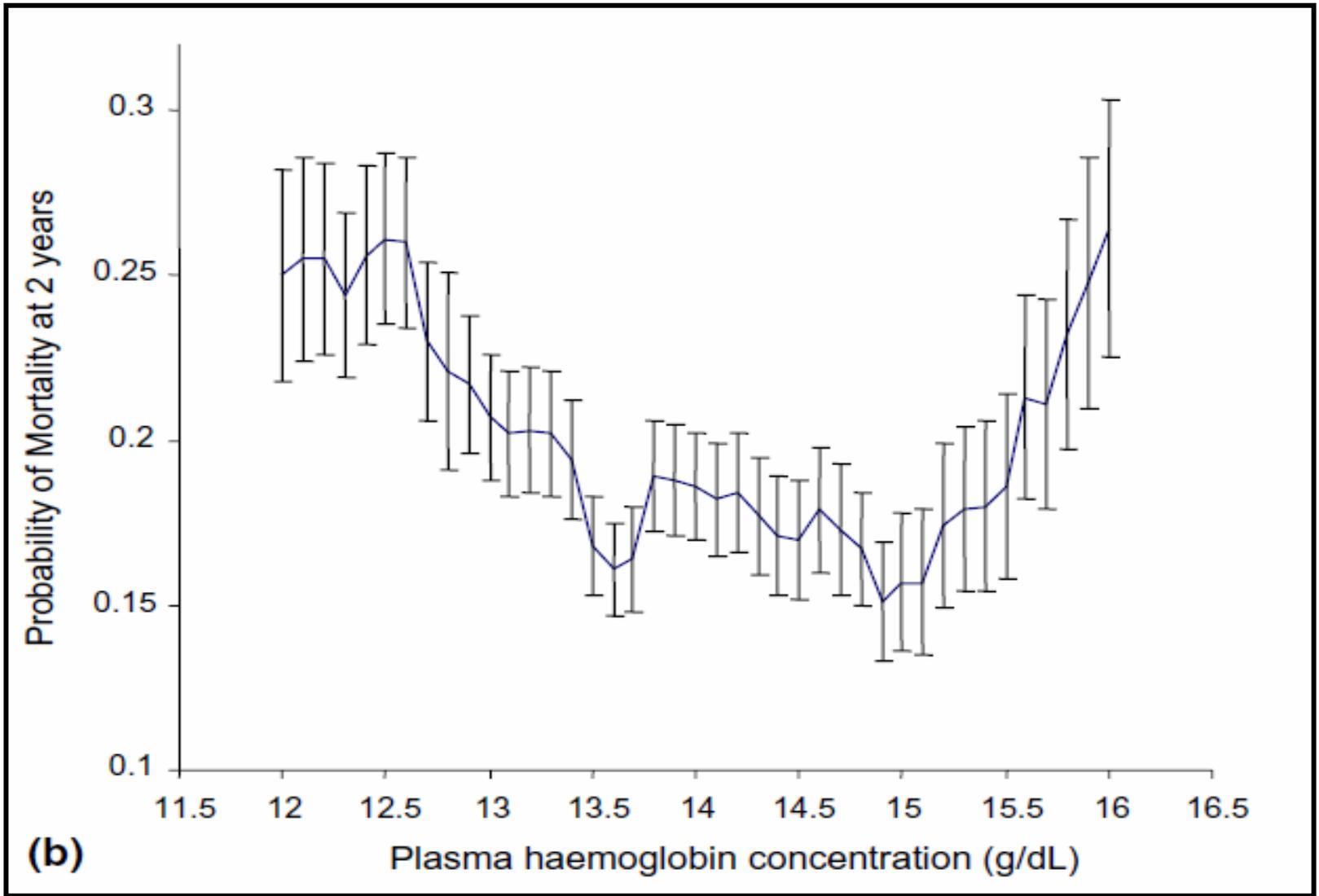
The area of each circle is proportional to the sample size in each cohort. The **center line** shows the estimated mortality risk per year of lower baseline Hb values on a continuous scale. The **dotted lines** represent the 95% confidence intervals.

# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

- Otro gran estudio NO encontró la anemia como predictor independiente de mortalidad.
  - Analizaron 50.000 pacientes > 65 años, ingresados por IC de debut o recurrente.
  - No hubo diferencias de mortalidad al año entre pacientes con hematocrito normal (40-44%) y aquellos con anemia severa ( $\leq 24\%$ )

# ANEMIA / POLICITEMIA E IC.

- La **policitemia**, al igual que la anemia, se ha asociado a una mayor mortalidad en pacientes con IC.
- Estudio de 3044 pacientes (ELITE II). Supervivencia a los 2 años:
  - Hb 14.0-15.0 g/dl → 83%.
  - Hb < 12.5 g/dl → 75%.
  - Hb >15.0 g/dl → 78%.



# ANEMIA E IC: TRATAMIENTO

- Estrategia inicial.
  1. Filiar la etiología de la anemia (tratando causas corregibles de anemia).
  2. Optimizar el tratamiento de la IC, corrigiendo los signos congestivos; y tratar en fase de estabilización clínica.

# ANEMIA E IC: TRATAMIENTO

1. Ferroterapia.
2. Agentes estimulantes de eritropoyesis.

# ANEMIA E IC: TRATAMIENTO

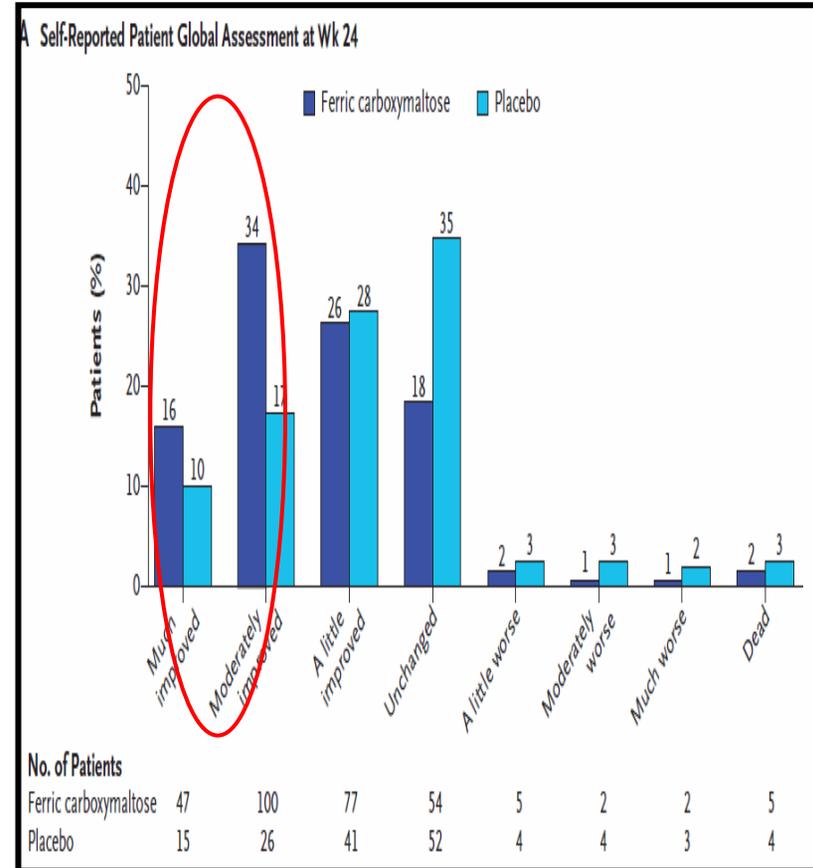
## 1. Ferroterapia.

- **FAIR-HF trial:** 459 pacientes con IC, NYHA II (FE  $\leq$  40%) y NYHA III (FE  $\leq$  45%); y deficiencia de hierro (Hb 9,5-13,5 g/dl)

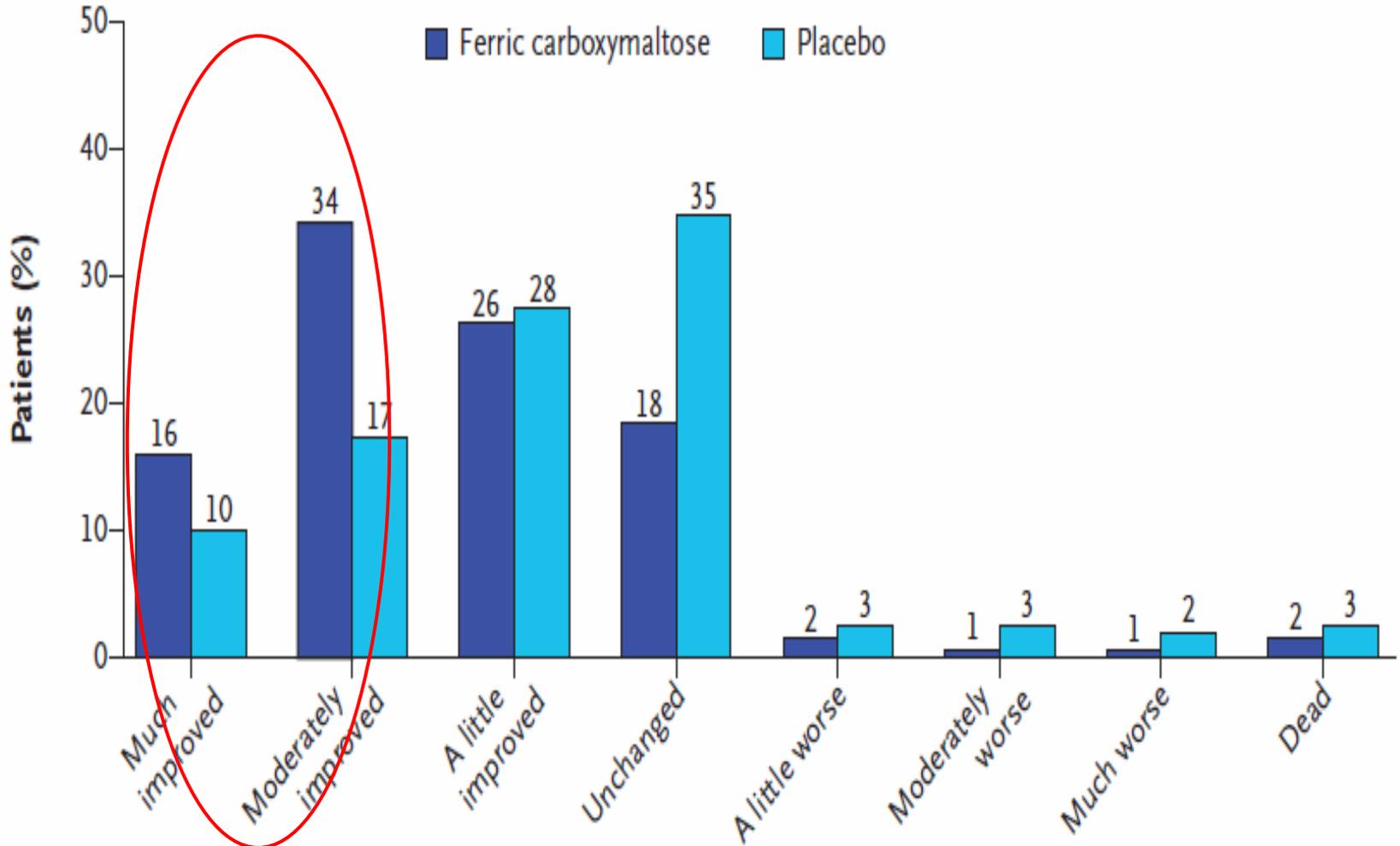
- A las 24 semanas:

➤ Con ferroterapia → Mejoría en la calidad de vida, clase funcional e incremento en la capacidad al esfuerzo (test marcha a los 6 minutos)

➤ La reposición férrica por vía endovenosa puede ser más beneficiosa que la vía oral, por aumentar su biodisponibilidad plasmática



# A Self-Reported Patient Global Assessment at Wk 24



## No. of Patients

Ferric carboxymaltose	47	100	77	54	5	2	2	5
Placebo	15	26	41	52	4	4	3	4

# ANEMIA E IC: TRATAMIENTO

## 1. Ferroterapia.

- La reposición férrica por vía endovenosa puede ser más beneficiosa que la vía oral, por aumentar su biodisponibilidad plasmática:
  - Déficit de absorción por aumento de mediadores como la hepcidina
  - Interacción con IBP (omeprazol)
  - Pérdidas silentes de hierro, celiaquía, o infección por *H. pylori*.

# ANEMIA E IC: AEE

- **Agentes estimulantes de la eritropoyesis**

- Estudio STAMINA HEFT: pacientes tratados con darbopoetina: tendencia no significativa de menor mortalidad y menor nº de hospitalizaciones
- Estudio TREAT: mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los tratados con AEE
- Estudio NORMAL HEMATOCRIT STUDY: contraproducente en el grupo que se alcanzaba normalización de 42%



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Perspective  
JANUARY 21, 2010

## Erythropoiesis-Stimulating Agents — Time for a Reevaluation

Ellis F. Unger, M.D., Aliza M. Thompson, M.D., Melanie J. Blank, M.D., and Robert Temple, M.D.

Epoetin alfa was approved in 1989 by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease “to elevate or maintain the red blood cell level . . .

therapy were enrolled and randomly assigned either to receive increasing doses of epoetin alfa to reach and maintain a “normal” hematocrit value of  $42\pm 3\%$  or to

# Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients

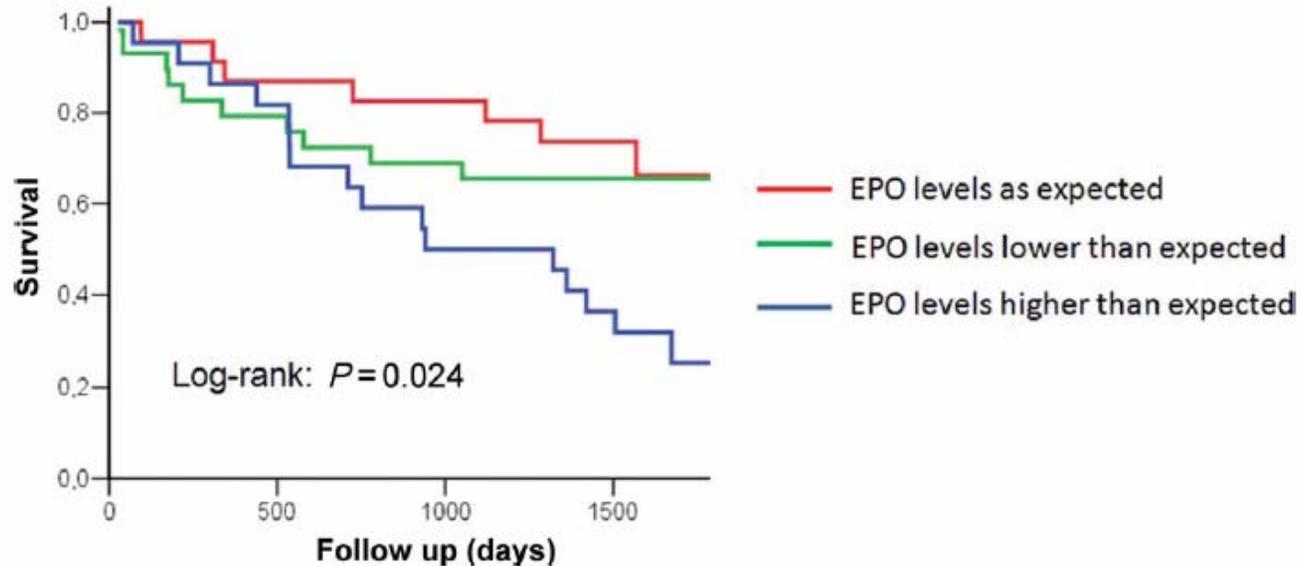
Peter van der Meer<sup>1,2\*</sup>, Dirk J. Lok<sup>3</sup>, James L. Januzzi<sup>2</sup>,  
Pieta W. Bruggink-Andre de la Porte<sup>3</sup>, Erik Lipsic<sup>3</sup>, Jan van Wijngaarden<sup>3</sup>,  
Adriaan A. Voors<sup>1</sup>, Wiek H. van Gilst<sup>1</sup>, and Dirk J. van Veldhuisen<sup>1</sup>

## 2. Agentes estimulantes de eritropoyesis.

- Si no tenemos evidencia de déficit de Fe, coexiste IR y tenemos un buen control de la TA.
  - Sugerencia de investigadores holandeses: utilizar los niveles basales de EPO para dirigir el tratamiento.
  - Un nivel de EPO inferior al esperado según el grado de anemia permite aconsejar el uso de EPO exógena sin aumento aparente del riesgo cardiovascular.
- Consejo actual → No superar los 12 g de Hb.

# ANEMIA E IC: TRATAMIENTO

## 2. Agentes estimulantes de eritropoyesis.



**Figure 1** Kaplan–Meier survival curve for all cause mortality for the three different groups. EPO levels lower than expected ( $n = 29$ ), EPO levels as expected ( $n = 23$ ), and EPO levels higher than expected ( $n = 22$ ).

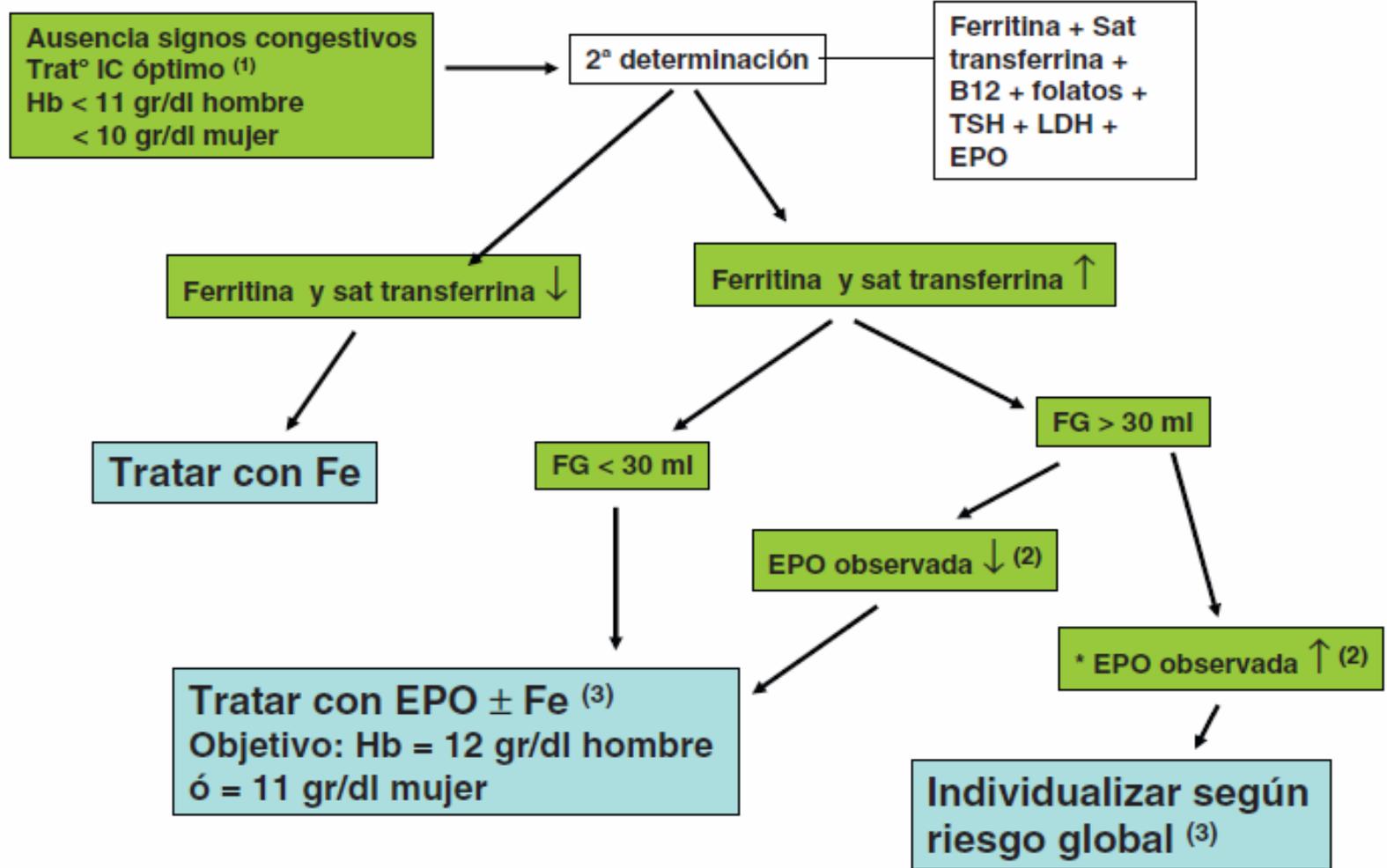
# ANEMIA E IC: TRATAMIENTO

## 2. Agentes estimulantes de eritropoyesis.

- **Ensayo RED-HF** (Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure Trial)
  - Evaluar la influencia de la darbepoetina alfa vs placebo sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes anémicos con IC y valores de Hb entre 9 y 12 g/dl, en clases II-IV de la NYHA y FEVI  $\leq$  35%.
  - Actualmente en marcha y cuyas primeras conclusiones se esperan para 2012.

# Algoritmo de decisión en el tratamiento de la anemia en la IC propuesto por el Grupo de Insuficiencia Cardíaca de la SEMI

## TRATAMIENTO ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA



# ANEMIA E IC. PRONÓSTICO

## CONCLUSIÓN

- Permanece incierto si la anemia es un predictor independiente de aumento de mortalidad; o refleja una enfermedad más avanzada con mayores comorbilidades.
- Estudios prospectivos analizando el impacto de los tratamientos de la anemia en la IC ayudarán a clarificar estas cuestiones.

A microscopic view of numerous red blood cells, appearing as small, biconcave discs with a reddish-pink hue, set against a blue and white background. The cells are densely packed, with some in sharp focus and others blurred in the foreground and background.

**ANEMIA EN LA  
ENFERMEDAD  
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

# EPOC

- La EPOC :obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco
- La EPOC se caracteriza por tener otros trastornos asociados.
- La **inflamación sistémica** en la EPOC se caracteriza por aumento en sangre de la cifra de leucocitos, citoquinas proinflamatorias y PCR.
- La gravedad de la EPOC se clasifica en función de la FEV, estando tb relacionada con la existencia de síntomas, atrapamiento aéreo, IR, **afectación sistémica y comorbilidad** asociada
- La prevalencia en España es del 9%

# EPOC

- La gravedad de la EPOC se clasifica en función de la FEV, estando tb relacionada con la existencia de síntomas, atrapamiento aéreo, IR, **afectación sistémica y comorbilidad asociada**
- La prevalencia de EPOC en España es del 9%

## Impacto de la anemia en la EPOC

Javier de Miguel Díez<sup>a,\*</sup>, María Jesús Chillón Martín<sup>a</sup>, Manuel Méndez Bailón<sup>b</sup>  
y José Luis Álvarez-Sala<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

### Tabla 1

Manifestaciones sistémicas que pueden aparecer en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que se relacionan con la inflamación sistémica

Pérdida de peso
Debilidad muscular
Enfermedad cardiovascular
Depresión
Osteoporosis
Diabetes mellitus
Úlcera péptica
Cáncer
Anemia

# Comorbilidades de la EPOC

Javier de Miguel Díez<sup>\*,</sup> Teresa Gómez García y Luis Puente Maestu

Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

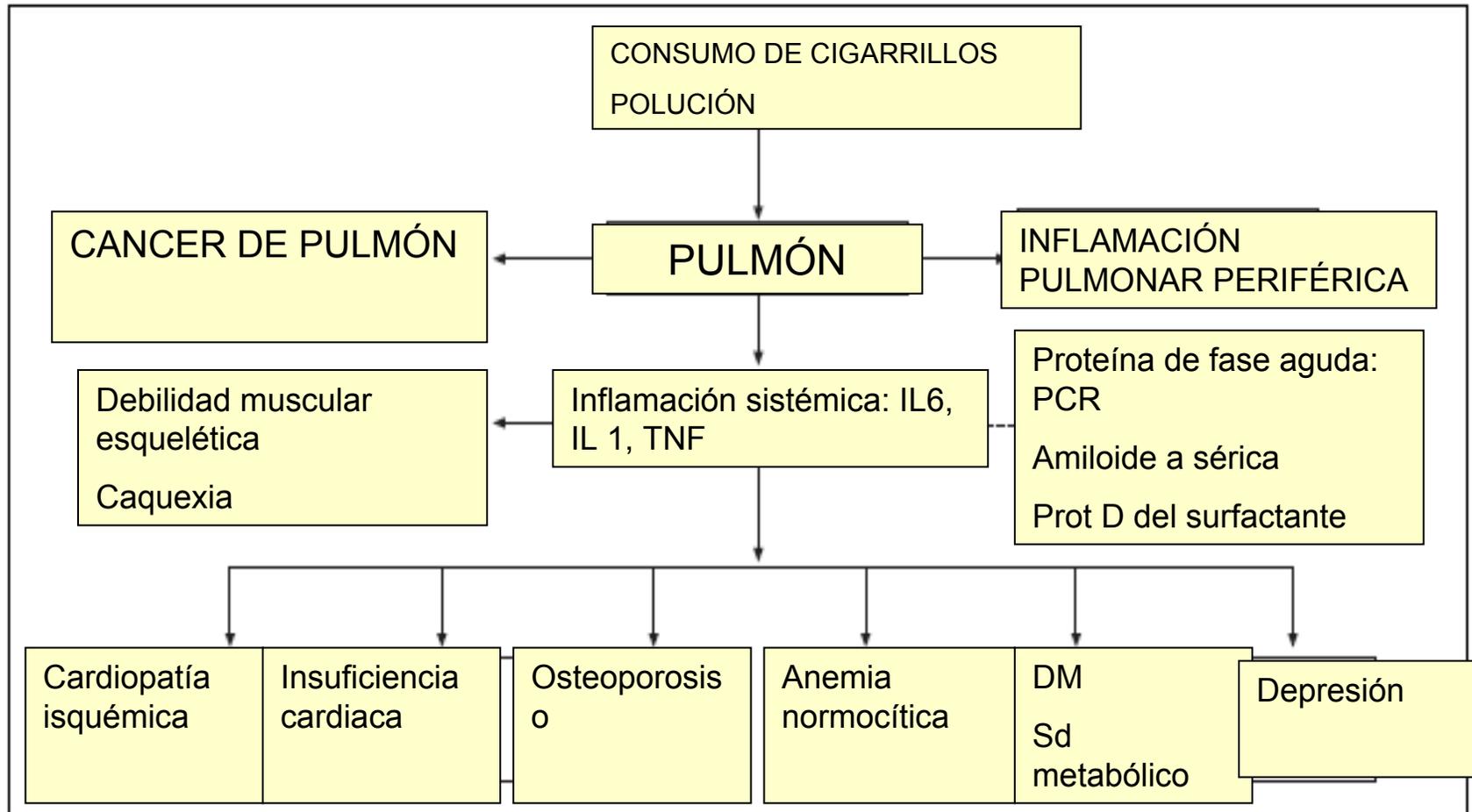


Figura 1. Inflamación sistémica como mecanismo común de la comorbilidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Modificada de Barnes et al<sup>26</sup>. IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral.

# ATC EN LA EPOC

- La poliglobulia secundaria hipóxica se ha considerado tradicionalmente la alteración hematológica más frecuente de la EPOC
- Estudios recientes han demostrado que la anemia es una alteración incluso más frecuente que la poliglobulia.
- La EPOC comparte con la IC algunos mecanismos patogénicos implicados en el origen de la anemia inflamatoria

# ATC EN LA EPOC

- **Prevalencia** de la ATC en la EPOC varía según los estudios
  - John et al encontraron un prevalencia de **13%** en un grupo de pacientes con FEV 37 +/-2.
- Publicaciones más recientes:
  - **ANTADIR**: 2524 pacientes con EPOC y OCD prevalencia **12,6%**
  - Shorr. Curr Med Resp 2008 estudió 2404 pacientes: anemia en el 33% de los casos

## Alta frecuencia de anemia en pacientes con EPOC ingresados en un hospital de tercer nivel

K. Portillo, J. Belda, P. Antón y P. Casan

*Departamento de Pneumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.*

- 177 pacientes con una edad media de 70 años
- 31% de los pacientes presentaban anemia
- Mas frecuente encontrada fue la anemia de trastornos crónicos en 32 casos
- Constituye una prevalencia de **18%**

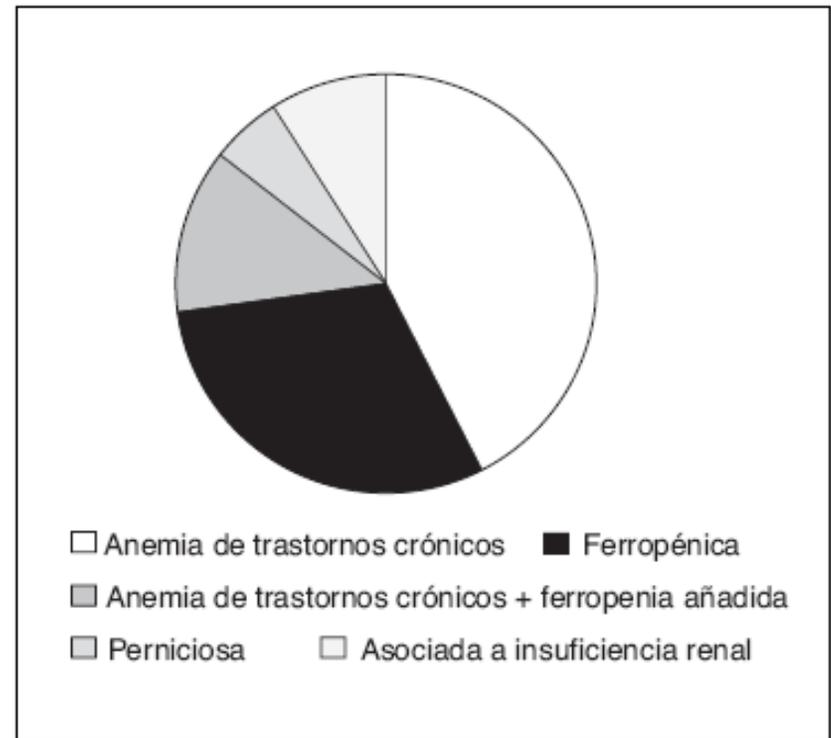
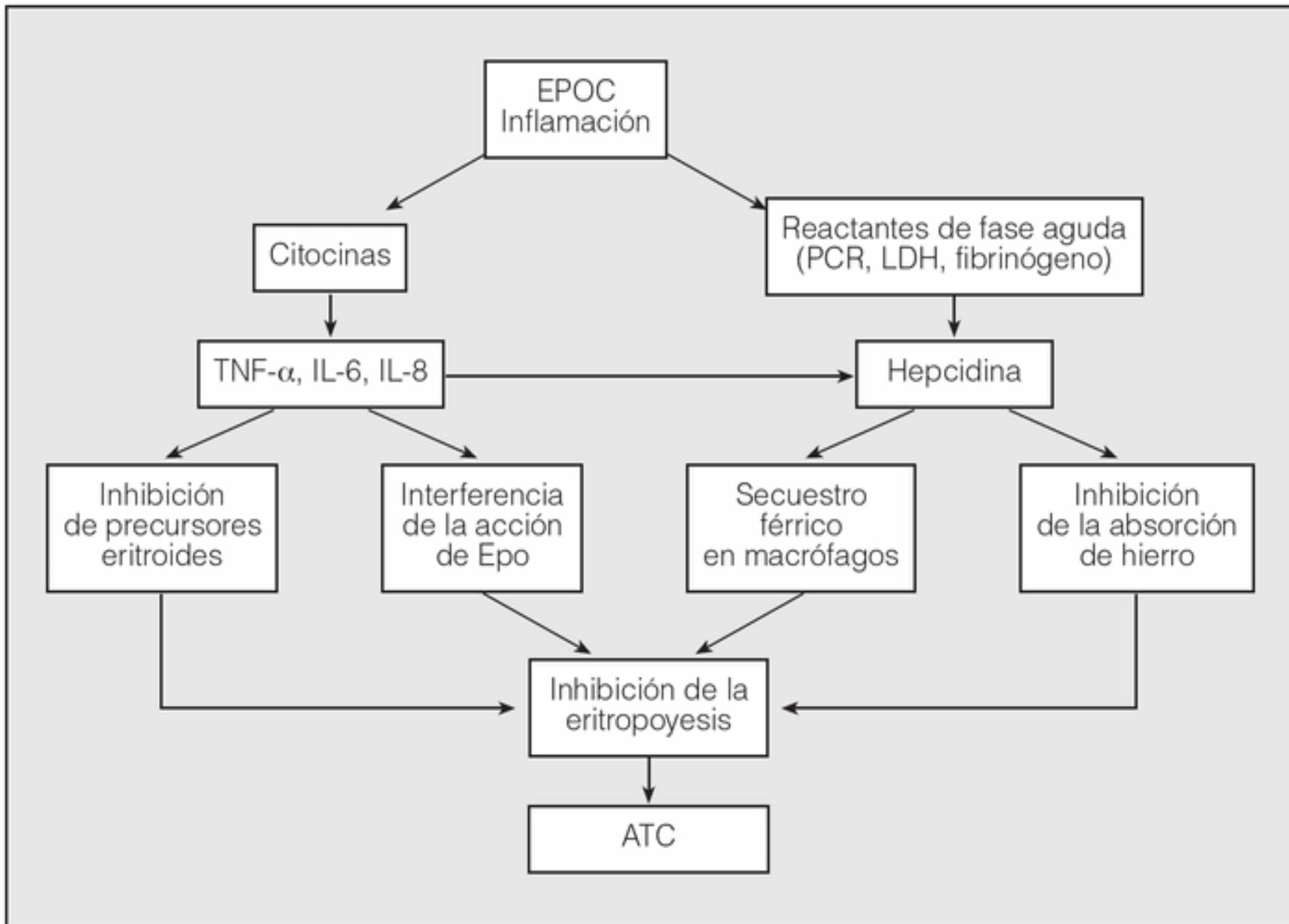


Fig. 3. Conclusiones del estudio básico de anemia.

# ATC Y EPOC: PATOGENIA

- **Inflamación:** la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo incrementan la actividad celular y liberación de mediadores proinflamatorios, como el FNT, IL 6 y PCR.
- Estas sustancias aumentan en el suero y en las secreciones respiratorias
- Estas sustancias se asocian a aumento de la gravedad y de la mortalidad
- Responsables en parte de la ATC



# ATC Y EPOC: PATOGENIA

- Hiperaldosteronismo:
  - La tpc e hipoxemia propia de la EPOC: activación del eje RAA,
  - Alteración de la hemopoyesis medular
  - Retención hidrosalina: anemia hemodilucional
- Fármacos: IECA, teofilina
- Alteraciones nutricionales
- Alteraciones metabólicas (disminución de andrógenos)
- Disminución del flujo renal

# ATC Y EPOC: IMPACTO

## The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Bartolome R. Celli, M.D., Claudia G. Cote, M.D., Jose M. Marin, M.D.,  
Ciro Casanova, M.D., Maria Montes de Oca, M.D., Reina A. Mendez, M.D.,  
Victor Pinto Plata, M.D., and Howard J. Cabral, Ph.D.

- Celli et al: al analizar el índice de BODE: la disminución del hematocrito se asocia con una mayor mortalidad en la EPOC

**Table 1. Characteristics of the First 207 Patients, According to Whether They Survived.\***

Characteristic	Survived (N=182)	Died (N=25)	P Value
	<i>mean ±SD</i>		
Age (yr)	66±9	70±7	0.03
FVC (liters)	2.78±0.89	2.27±0.57	0.04
FEV <sub>1</sub>			
Liters	1.31±0.63	0.84±0.33	0.002
Percent of predicted	43±19	28±12	0.001
FRC (%)	150±43	170±52	0.12
Inspiratory capacity (liters)	2.0±0.7	1.6±0.5	0.007
MMRC dyspnea scale†	2.7±0.89	3.3±0.87	0.001
Distance walked in 6 min (m)	264±113	175±86	0.001
Body-mass index‡	26±5	23±5	0.002
Hematocrit (%)	42±5	39±5	0.01
Albumin (g/ml)	4.0±0.3	3.8±0.4	0.08
Smoking history (pack-yr)	88±48	77±48	0.36
Charlson index§	2.9±1.3	5.9±1.9	0.02

# ATC Y EPOC: IMPACTO

## Prognostic Value of the Hematocrit in Patients With Severe COPD Receiving Long-term Oxygen Therapy\*

*Arnaud Chambellan, MD; Edmond Chailleux, MD;  
Thomas Similowski, MD, PhD; and the ANTADIR Observatory Group†*

- ANTADIR GROUP:** pacientes con EPOC y OCD (2524). Los pacientes con anemia:
- Mayor estancia hospitalaria
  - Empeoramiento de la calidad de vida
  - Mayor mortalidad
  - La caída del hto se relacionaba con otros factores de mal pco:
    - Edad avanzada
    - Peor función pulmonar
    - Reducción del índice de masa corporal

# ATC Y EPOC: IMPACTO

## **Anemia of Chronic Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-Control Study of Cardiopulmonary Exercise Responses**

Afroditi K. Boutou<sup>a</sup> Ioannis Stanopoulos<sup>a</sup> Georgina G. Pitsiou<sup>a</sup>  
Theodoros Kontakiotis<sup>b</sup> George Kyriazis<sup>c</sup> Lazaros Sichletidis<sup>b</sup>  
Paraskevi Argyropoulou<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Respiratory Failure Unit, <sup>b</sup>Pulmonary Clinic, and <sup>c</sup>Immunology Laboratory, Aristotle University of Thessaloniki, 'G. Papanikolaou Hospital', Thessaloniki, Greece

- Prevalencia del 10%
- Se relaciona con un grado mayor de disnea
- Disminución de la respuesta cardiopulmonar al ejercicio

# Comorbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes pluripatológicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>☆</sup>

J. Díez Manglano<sup>a,\*</sup>, M. Bernabeu-Wittel<sup>b</sup>, A. Escalera-Zalvide<sup>c</sup>, M. Sánchez-Ledesma<sup>d</sup>, A. Mora-Rufete<sup>e</sup>, D. Nieto-Martín<sup>b</sup>, J. Barbé Gil-Ortega<sup>f</sup> y L. Moreno-Gaviño<sup>b</sup>, en representación de los investigadores del proyecto PROFUND<sup>g,◇</sup>

Tabla 3 Comorbilidades

*Incluidas en el índice de Charlson*

Infarto de miocardio	202 (29)
Insuficiencia cardíaca	403 (59)
Enfermedad arterial periférica	86 (12)
Enfermedad cerebrovascular	131 (19)
Demencia	78 (11)
Enfermedad del tejido conectivo	17 (2)
Úlcus péptico	52 (8)
Hepatopatía leve	34 (5)
Diabetes sin complicaciones	238 (35)
Diabetes con daño orgánico	96 (14)
Hemiplejía	25 (4)
Insuficiencia renal moderada	151 (22)
Tumor sólido sin metastasis	66 (10)
Leucemia	5 (1)
Linfoma	2 (0)
Enfermedad hepática moderada o severa	22 (3)
Tumor sólido con metastasis	23 (3)
SIDA	1 (0)

*Otras*

Hipertensión arterial	489 (71)
Fibrilación auricular	235 (34)
Prótesis valvular	22 (3)
Hipertensión pulmonar	70 (10)
Enfermedad tromboembólica	25 (4)
ERGE	25 (4)
Litiasis biliar	44 (6)
Diverticulosis	10 (1)
Hipo o hipertiroidismo	53 (8)
Dislipemia	194 (28)
Obesidad (IMC > 30)	142 (21)
Litiasis renal	18 (3)
Infección urinaria de repetición	20 (3)
Hiperplasia de próstata*	102 (21)
Síndrome depresivo	61 (9)
Trastorno de ansiedad	15 (2)
Alcoholismo	36 (5)
Tabaquismo activo	58 (8)
Tuberculosis residual	27 (4)
Bronquectasias	43 (6)
SAOS	59 (9)
Osteoporosis	50 (7)
Anemia (criterios OMS)	416 (62)

Los datos se expresan como n (%). \*Dato referido sólo a varones. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IMC: índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

## Comorbilidad, discapacidad y mortalidad en pacientes pluripatológicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>☆</sup>

J. Díez Manglano<sup>a,\*</sup>, M. Bernabeu-Wittel<sup>b</sup>, A. Escalera-Zalvide<sup>c</sup>, M. Sánchez-Ledesma<sup>d</sup>, A. Mora-Rufete<sup>e</sup>, D. Nieto-Martín<sup>b</sup>, J. Barbé Gil-Ortega<sup>f</sup> y L. Moreno-Gaviño<sup>b</sup>, en representación de los investigadores del proyecto PROFUND<sup>g,◊</sup>

Tabla 5 Condiciones asociadas con la mortalidad

	OR (IC 95%)	p
Cardiopatía isquémica	0,70 (0,49-0,99)	0,04
Hipertensión arterial	0,67 (0,48-0,94)	0,02
Obesidad	0,64 (0,43-0,96)	0,03
Demencia	2,00 (1,25-3,22)	0,003
Delirium	1,95 (1,18-3,22)	0,008
Hepatopatía crónica leve	0,42 (0,18-0,97)	0,04
Tumor sólido sin metástasis	2,48 (1,48-4,15)	0,0004
Tumor sólido con metástasis	4,98 (1,94-12,81)	0,0002
Anemia	1,95 (1,39-2,72)	< 0,0001
Índice de Charlson	1,22 (1,13-1,32)	0,0005
Escala de disnea MRC	1,68 (1,35-2,09)	< 0,0001
Oxigenoterapia domiciliar	1,56 (1,13-2,16)	0,007
Dependencia para las ABVD	3,43 (2,41-4,88)	< 0,0001
Saber leer y escribir	0,27 (0,19-0,37)	< 0,0001
Requerir cuidador	2,96 (2,14-4,09)	< 0,0001
Tener cuidador	1,59 (1,11-2,27)	0,01

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MRC: *Medical Research Council*; OR: *odds ratio*.

Tabla 6 Condiciones asociadas con la mortalidad en el análisis multivariante

	OR (IC 95%)	P
Índice de Charlson	1,16 (1,06-1,27)	0,002
Tumor sólido	2,32 (1,19-4,53)	0,01
Hipertensión arterial	0,64 (0,43-0,97)	0,03
Anemia	1,85 (1,25-2,73)	0,002
Escala de disnea mMRC	1,59 (1,30-1,96)	0,0008
Dependencia para las ABVD	2,04 (1,36-3,07)	0,0006
Saber leer y escribir	0,22 (0,15-0,32)	0,0005

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MRC: *Medical Research Council*; OR: *odds ratio*.

# ATC EN LA EPOC: TRATAMIENTO

- Schonohofer et al: 2 estudios en cuidados intensivos, en los pacientes en los que se transfundió concentrados de hematíes se asoció a:
  - Reducción significativa en el trabajo respiratorio
  - Reducción en el esfuerzo muscular
  - Ventilación minuto

# ATC EN LA EPOC: TRATAMIENTO

- Corrección de la ferropenia con suplementos de hierro oral o intravenoso
- EPO (conceptos teóricos)
  - Rendimiento muscular de los atletas no anémicos
  - Efectos positivos en el transporte de oxígeno durante el ejercicio en pacientes con IRC
- No existe ningún estudio sobre el efecto de la corrección de la anemia en la EPOC

The background of the slide is a microscopic image of red blood cells, showing their characteristic biconcave disc shape and reddish-orange color. The cells are arranged in a somewhat regular pattern, with some overlapping. The overall appearance is that of a blood smear under a microscope.

# **LA ACTITUD DEL INTERNISTA ANTE UNA ANEMIA DE TRASTORNOS CRÓNICOS**



# LA ALEGRÍA DE VIVIR



