

## El síndrome anemia cardio-renal

### The cardiorenal anemia syndrome

**Carlos Ramos Emperador<sup>I</sup>; Guillermo Guerra Bustillo<sup>II</sup>; Evangelina Barranco Hernández<sup>III</sup>**

<sup>I</sup>Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Master en Gestión de Salud. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Especialista de II Grado en Nefrología. Profesora Auxiliar. Profesora Consultante. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La frecuencia de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca es muy variable y su presencia se estima entre 4 y 70 %, se incrementa con la severidad de la clase funcional y tiene un valor pronóstico independiente de la mortalidad; la mitad, aproximadamente, de los enfermos con disfunción miocárdica presentan algún grado de deterioro de la función renal y se considera que 64 % de los pacientes con enfermedad renal tienen disfunción cardíaca. La presencia de insuficiencia cardíaca, daño renal y anemia establecen un círculo vicioso en el cual cada uno favorece y agrava a los otros dando origen al síndrome anemia cardio-renal. El tratamiento para la corrección de la anemia en los pacientes con insuficiencia miocárdica no está plenamente establecido, una posible opción es el uso de estimuladores de la eritropoyetina, combinado con la administración de hierro, aunque su eficacia no está confirmada definitivamente.

**Palabras clave:** Síndrome cardio-renal, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca.

---

#### ABSTRACT

The frequency of anemia in patients presenting with heart failure is very variable and its presence is estimated between the 4 and the 70 % increasing with the severity of functional class and has predictive value independent of mortality, approximately the half of patients presenting with myocardial dysfunction has some degree of deterioration of renal function and it is considered that the 64 % of patients presenting with renal disease and anemia establish a vicious circle in which each favors and increase to others leading to the cardiorenal anemia syndrome. The treatment for the correction of anemia in patients presenting with myocardial failure is not completely established, a possible option is the use of stimulators of erythropoietin combined with the administration of iron, although its effectiveness is not definitely confirmed.

**Key words:** Cardiorenal syndrome, chronic renal disease, heart failure.

---

## INTRODUCCIÓN

La alta prevalencia de cardiopatía isquémica e hipertensión arterial y el envejecimiento de la población determinan la epidemia de insuficiencia cardíaca a la que hoy nos enfrentamos y a pesar del desarrollo de fármacos que mejoran la supervivencia y la calidad de vida, la evolución clínica y el pronóstico de estos pacientes es desfavorable; es un hecho conocido que la presencia de anemia es frecuente en estos enfermos y es un factor de riesgo poco valorado, en general ignorado, no estudiado y no tratado, en los últimos años ha ganado un papel relevante como factor coadyuvante en la progresión de la disfunción miocárdica y favorecedor de la afección renal.

## ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La prevalencia de anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) es muy variable y su presencia se estima entre 4 y 70 %, según los criterios de definición empleados, y se incrementa con la severidad de la clase funcional, de 9 % en clase funcional I de la *New York Heart Association*, hasta 79 % en clase IV,<sup>1-4</sup> esta variabilidad depende, entre otros factores, del nivel de hemoglobina utilizado para definirla, un cambio en el punto de corte de 1 g/dL varía la tasa de prevalencia en un 30 %.<sup>3</sup> La anemia es más común en ancianos, mujeres, en pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica (ERC), así como en aquellos con mayor tiempo de hospitalización y número de reingresos.<sup>5-10</sup> La prevalencia aumenta con la gravedad de la disfunción miocárdica, los mecanismos involucrados en esta relación no son bien conocidos.<sup>11</sup>

La anemia en la IC tiene un origen multifactorial, el daño renal crónico es la causa más frecuente, con la disminución de la producción de eritropoyetina y tiene un valor pronóstico independiente de mortalidad,<sup>11</sup> pero también puede hallarse en ausencia de enfermedad renal y, entonces, otros pueden ser los motivos: la hemodilución provocada por el incremento del volumen plasmático; la pérdida urinaria de eritropoyetina y transferina por la proteinuria; la liberación del factor de necrosis tumoral alfa que disminuye la eritropoyetina renal, la actividad de esta al nivel medular e interfiere con la liberación del hierro por parte del sistema

reticuloendotelial y la producción de otras citoquinas como la interleucina 1 y 6,<sup>12,13</sup> también por la toma de fármacos de la familia de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.<sup>14,15</sup>

Otros motivos a tener presente son: el sangrado crónico en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, el déficit nutricional y el déficit de hierro al que se le concede hoy un papel importante y es considerado por algunos autores el origen principal en el 80 % de los casos.<sup>16</sup> En la mayoría de los pacientes es un proceso crónico de causas múltiples y siempre requiere de un estudio y un tratamiento muy individualizado.

La presencia de anemia en pacientes con IC es un factor que influye en la mortalidad, en una mayor frecuencia de hospitalizaciones y aumenta al doble el riesgo en presencia de otros factores como la diabetes mellitus, la edad y una fracción de eyección baja del ventrículo izquierdo.<sup>17,18</sup> La probabilidad de muerte se incrementa con la disminución del 1 % del hematócrito y el aumento de 1 g/dL de la hemoglobina lo reduce en 40 %.<sup>13-19</sup> No podemos olvidar que las cifras bajas de hemoglobina pueden ser un marcador de empeoramiento de otros factores que intervienen en la mortalidad como la enfermedad renal crónica.<sup>18</sup>

La anemia favorece el desarrollo de IC, provoca hipoxia hística la cual estimula el sistema nervioso simpático y genera taquicardia, aumento del gasto cardíaco, vasoconstricción renal, con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona todo lo cual origina un aumento de la volemia, hipertrofia ventricular izquierda, remodelado ventricular y posterior deterioro de la función cardíaca.<sup>19,20</sup>

## **INSUFICIENCIA CARDÍACA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Es conocido que, si la IC no se controla adecuadamente, la función del riñón se deteriora rápida y progresivamente (1 mL/min/mes). La disminución del gasto cardíaco ocasiona una reducción del flujo renal con la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y un incremento de la actividad simpática y ambas modificaciones fisiopatológicas provocan vasoconstricción de las arteriolas renales que ocasionan retención de agua y sal con aumento del volumen plasmático y mayor sobrecarga de trabajo para un corazón ya insuficiente,<sup>18-21</sup> así, "el corazón arremete contra el riñón y este responde atacando al corazón".

La mitad, aproximadamente, de los pacientes con disfunción miocárdica presenta algún grado de deterioro de la función renal, definida como una aclaración de creatinina menor de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal y se considera que el 64 % de los pacientes con ERC tienen disfunción cardíaca.<sup>22</sup>

La anemia empeora la IC y la ERC, aproximadamente la tercera parte de los pacientes con deterioro de la función cardíaca tienen una hemoglobina menor de 12 g/dL, está presente en la mayoría de los pacientes con daño renal y su aparición es precoz y más frecuente en la medida que disminuye el filtrado glomerular, en general se hace presente con filtrados iguales o menores de 30 mL/min. En los diabéticos aparece cuando este alcanza niveles de 45 mL/min.<sup>23</sup>

La presencia de compromiso renal confiere un riesgo de mortalidad mayor en pacientes con IC y ese riesgo se incrementa en la medida que es mayor la disfunción cardíaca y más severo el compromiso renal.<sup>7</sup>

Así, la IC y la anemia causan reducción del flujo renal y actúan simultáneamente provocando mayor disminución de la función del riñón con incremento de la

retención de sal y líquido. De esta forma, el corazón, ya insuficiente, tiene que enfrentarse con un menor aporte de oxígeno a los tejidos y un incremento de la demanda por la taquicardia y más volumen plasmático, es conocido que a mayor volemia es mayor la mortalidad en estos pacientes.<sup>22</sup>

La IC causa depresión de la médula ósea e incremento de la anemia, estableciéndose así un círculo vicioso, a más anemia, más insuficiencia cardíaca y más anemia. Este círculo vicioso es mayor al sumarse el daño renal, la IC causa y agrava la ERC y la anemia, la ERC provoca IC y anemia, y la anemia favorece el desarrollo de ERC e IC, así se establece, el síndrome anemia cardio-renal (SACR).<sup>19</sup>

## **DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME CARDIO-RENAL**

El síndrome cardio-renal identifica una enfermedad, aguda o crónica, del corazón o los riñones que induce una disfunción, aguda o crónica, del otro órgano. Se han identificado varios síndromes los cuales son clasificados en 5 subtipos.

### **Síndrome anemia cardio-renal**

- Tipo 1, cardíaco agudo. Descompensación aguda de la función cardíaca que provoca un deterioro renal agudo.
- Tipo 2, cardíaco crónico. Insuficiencia cardíaca crónica que ocasiona una enfermedad renal.
- Tipo 3, renal agudo. Disfunción renal aguda que deriva a deterioro o disfunción cardíaca
- Tipo 4, renal crónico. Enfermedad renal crónica que provoca disfunción o daño cardíaco.
- Tipo 5, síndrome cardio-renal secundario. Enfermedades sistémicas que inducen un deterioro o disfunción cardíaca y renal (diabetes mellitus, sepsis, lupus eritematoso sistémico, amiloidosis).<sup>24</sup>

Consideramos que este último está incluido en los restantes tipos ya que son causas que afectan a los 2 órganos.

La diabetes mellitus y la hipertensión arterial son las causas más frecuentes de ERC y de IC lo cual crea las premisas para el desarrollo de SACR y un 85 % de estos pacientes tienen aterosclerosis coronaria.<sup>20-22</sup>

La anemia es común en pacientes diabéticos y es más frecuente y severa en presencia de daño renal, su aparición es más precoz que en los sujetos con ERC de otras causas y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad.<sup>8-10</sup> Está presente en enfermos con diabetes mellitus sin afectación renal y se reportan niveles bajos de eritropoyetina en sujetos anémicos sin ERC lo cual podría deberse a un daño intersticial precoz secundario a una "glucotoxicidad" sobre los precursores eritroides o el estrés oxidativo de los eritrocitos.<sup>11</sup>

Cuando la anemia y la IC reciben un tratamiento adecuado e intenso es posible lograr una compensación de la función cardíaca y estabilizar o disminuir el daño renal. Muchos casos de pacientes con mala respuesta al tratamiento convencional se deben a la presencia de anemia.<sup>3,11</sup> Así, aunque la nefropatía diabética y la hipertensiva son las causas más frecuentes de ERC y de la progresión de la misma, la IC y la anemia tienen un papel importante en la evolución y el pronóstico de estos pacientes.<sup>25</sup>

Si no se trata adecuadamente la anemia que acompaña a muchos pacientes con IC esta se hará más resistente al tratamiento habitual y progresará a más daño cardíaco y renal. El tratamiento puede ser crucial en la prevención de la progresión de la disfunción miocárdica y renal en el SACR.<sup>18</sup>

El tratamiento para la corrección de la anemia en los pacientes con insuficiencia miocárdica no está plenamente establecido, una posible opción es el uso de estimuladores de la eritropoyetina, combinado con la administración de hierro para aumentar la producción de glóbulos rojos, aunque su eficacia no ha sido confirmada definitivamente.<sup>26</sup>

El déficit de hierro es común en pacientes anémicos con IC y su importancia queda demostrada en la mejoría clínica y hemodinámica observada en estos sujetos que reciben tratamiento con hierro endovenoso para el control de la anemia apreciándose una mejor clase funcional, menos taquicardia, disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y de la cardiomegalia.<sup>3,20</sup>

Los fármacos estimulantes de la eritropoyesis se emplean en el tratamiento de la anemia en el paciente con ERC e IC y se logra mejoría de la clase funcional, de la calidad de vida y de la función cardíaca, pero varios estudios muestran resultados desfavorables con estas drogas. La eritropoyetina se asocia con aumento del riesgo de trombosis y mortalidad de causa cardiovascular, por tanto, son necesarios estudios adicionales para definir la indicación y las dosis de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia en estos pacientes y se discute cuál es el nivel óptimo al que debe llevarse la hemoglobina.<sup>18,25,27</sup> La administración de suplementos de hierro también está sometida a debate.<sup>28</sup>

La evaluación de los pacientes con SACR debe ser individualizada y especializada, con la participación de clínicos, cardiólogos y nefrólogos; el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina 2 constituye la clave del tratamiento de la IC, con ellos se logra reducir la mortalidad y pueden disminuir la progresión de la ERC, especialmente en diabéticos, también deben emplearse los betabloqueadores. En fases avanzadas de la ERC, los diuréticos de ASA son los fármacos de elección, el empleo de espirolactona y eplerenona, cuyo beneficio en la IC está demostrado, deben usarse con estricto control del filtrado glomerular y el potasio. En pacientes con IC refractaria al tratamiento y ERC grado III, las técnicas de ultrafiltración y la diálisis peritoneal ambulatoria constituyen un tratamiento alternativo.<sup>29</sup>

Grados leves o moderados de anemia contribuyen al empeoramiento de los síntomas y se ha observado que, a niveles más bajos de hemoglobina, la capacidad de esfuerzo es menor, no hay dudas de que la corrección de la anemia puede mejorar los síntomas y la capacidad de esfuerzo en pacientes con disfunción cardíaca y mejorar la respuesta al tratamiento farmacológico. Son necesarios estudios más amplios que permitan definir el tratamiento adecuado que sin dudas beneficiará a estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Urrutia A, Lupón J, González B, Parajón T, Altimir S, Coll R, et al. Prevalencia de la anemia y su correlación con los parámetros clínicos en pacientes de una unidad multidisciplinaria de insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:121-5.
2. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail*. 2004;10:s1-s4.
3. Silverberg DS, Wesler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalisations. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1737-44.
4. Wexler D, Silverberg D, Sheps D, Blum M, Keren G, Iaina A, et al. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2004;96:79-82.
5. Da Tang Y, Katz SD. Anemia in chronic heart failure. *Circulation*. 2006;113:2454-61.
6. Mc Cullough PA, Lepor NE. Anemia: a modifiable risk factor for heart disease. Introduction. *Rev Cardiovasc Med*. 2005;6 (Suppl 3):S1-S3.
7. Smith G, Lichtman J, Bracken B, Shlipak M, Phillips O, Di Capua P, et al. Renal Impairment and outcomes in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1987-96.
8. Thomas DR. Anemia in diabetic patients. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:529-40.
9. Thomas MC, Tsalamandres C, MacIsaac RJ, Jerums G. The epidemiology of hemoglobina levels in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:537-45.
10. Ravanan R, Spiro JR, Mathieson PW, Smith RM. Impact of diabetes on haemoglobin levels in renal disease. *Diabetologia*. 2007;50:26-31.
11. Domínguez Franco A, Peña Hernández J, Pérez Caravante M, Muñoz García A, Jiménez Navarro M, Delateresa Galván E. Long-term prognosis value of anemia in non-selected population with heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:372-4.
12. Silverberg DS, Wexler D, Laina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol*. 2004;17:749-61.
13. Silverberg DS, Wexler D, Laina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, cronic renal disease and congestive heart failure. The cardiorenal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologits. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:295-310.
14. Silverberg DS, Wesler D, Blum M, Laina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Failure*. 2002;4:681-86.

15. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2485-9.
16. Drakos SG, Anastasiou-Nana MI, Malliaras KG, Nanas JN. Anemia in chronic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2009;15:87-92.
17. 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;107:223-25.
18. Terrovitis JV, Anastasiou-Nanas M, Kaldara E, Drakos SG, Nanas SN, Nanas JN. Anemia in heart failure: pathophysiologic insights and treatment options. *Future Cardiol*. 2009;5:71-81.
19. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masordi FA, Foody JM, et al. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med*. 2005;165:2237-44.
20. Silverberg DS, Wexler D, Laina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol*. 2006;26:296-306.
21. Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorrenal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:87-90.
22. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anaemia in heart failure: a common interacción with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract*. 2008;62:281-6.
23. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third Nacional Health and Nutrition Examination survey(1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002;162:1401-8.
24. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39.
25. Grau Amoros J, Formica F, Jordana Comajuncosa R, Urrutia A, Arias Jimenez JL, Salvador Minguez JP. Etiology and clinical management of anemia in heart failure. GESAIC Study. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:447-53.
26. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N. Normalization of Hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-84.
27. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-Stimulating Agents- Time for a Reevaluation. *N Engl J Med*. 2010;362:189-92.
28. Dec GW. Anemia and Iron Deficiency- New Therapeutic Targets in Heart Failure? *N Engl J Med*. 2009;361:2475-7.
29. Portoles Pérez J, Cuevas Bou X. Síndrome cardiorrenal. *Nefrología*. 2008;Supl. 3:29-32.

Recibido: 1 de abril de 2010.  
Aprobado: 8 de abril de 2010.

Dr. *Carlos Ramos Emperador*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras",  
San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad  
de La Habana, Cuba. CP 10300.